

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】
日本国特許庁(JP)
(12)【公報種別】
公開特許公報(A)
(11)【公開番号】
特開2002-3370(P2002-3370A)

(19) [Publication Office]
Japan Patent Office (JP)
(12) [Kind of Document]
Unexamined Patent Publication (A)
(11) [Publication Number of Unexamined Application]
Japan Unexamined Patent Publication 2002- 3370 (P2002-3370A)

(43)【公開日】
平成14年1月9日(2002. 1. 9)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]
Heisei 14*January 9* (2002.1.9)

Public Availability

(43)【公開日】
平成14年1月9日(2002. 1. 9)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]
Heisei 14*January 9* (2002.1.9)

Technical

(54)【発明の名称】
メラニン凝集ホルモン拮抗剤

(54) [Title of Invention]
MELANIN COHESION HORMONE ANTAGONIST

(51)【国際特許分類第7版】

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

A61K 31/167

A61K 31/167

31/353

31/353

31/40

31/40

31/44

31/44

31/4439

31/4439

31/445

31/445

31/4453

31/4453

31/4458

31/4458

31/451

31/451

31/454

31/454

31/4545

31/4545

31/47

31/47

31/496

31/496

31/5375

31/5375

31/538

31/538

A61P 3/04

A61P 3/04

3/10

3/10

9/10 101	9/10 101
15/00	15/00
19/02	19/02
25/28	25/28
43/00 111	43/00 111
C07C233/44	C07C233/44
233/80	233/80
235/42	235/42
235/56	235/56
235/84	235/84
237/22	237/22
237/42	237/42
237/48	237/48
255/56	255/56
271/28	271/28
275/42	275/42
311/21	311/21
323/19	323/19
323/62	323/62
C07D211/14	C07D211/14
211/16	211/16
211/18	211/18
211/22	211/22
211/26	211/26
211/30	211/30
211/34	211/34
211/52	211/52
211/58	211/58
211/62	211/62
211/70	211/70
213/82	213/82
215/38	215/38
265/36	265/36
295/12	295/12
311/04	311/04

【FI】

A61K 31/167

31/353

31/40

31/44

31/4439

31/445

31/4453

31/4458

31/451

31/454

31/4545

31/47

31/496

31/5375

31/538

A61P 3/04

3/10

9/10 101

15/00

19/02

25/28

43/00 111

C07C233/44

233/80

235/42

235/56

235/84

237/22

237/42

237/48

255/56

271/28

275/42

311/21

【FI】

A61K 31/167

31/353

31/40

31/44

31/4439

31/445

31/4453

31/4458

31/451

31/454

31/4545

31/47

31/496

31/5375

31/538

A61P 3/04

3/10

9/10 101

15/00

19/02

25/28

43/00 111

C07C233/44

233/80

235/42

235/56

235/84

237/22

237/42

237/48

255/56

271/28

275/42

311/21

323/19	323/19
323/62	323/62
C07D211/14	C07D211/14
211/16	211/16
211/18	211/18
211/22	211/22
211/26	211/26
211/30	211/30
211/34	211/34
211/52	211/52
211/58	211/58
211/62	211/62
211/70	211/70
213/82	213/82
215/38	215/38
265/36	265/36
295/12 Z	295/12 Z
311/04	311/04
【請求項の数】	[Number of Claims]
34	34
【出願形態】	[Form of Application]
OL	OL
【全頁数】	[Number of Pages in Document]
137	137
【テーマコード(参考)】	[Theme Code (For Reference)]
4C0314C0544C0554C0564C0624C0864C2064H006	4C0314C0544C0554C0564C0624C0864C2064H006
【Fターム(参考)】	[F Term (For Reference)]
4C031 JA07 4C054 AA02 AA05 CC03 CC04 DD01 EE01 FF05 FF08 FF11 FF12 FF30 4C055 AA01 BA01 BA02 BA05 BA08 BA13 BA16 BB01 BB02 CA02 CA08 CA34 CA58 CB04 CB10 DA01 DA08 DA34 DB04 DB10 4C056 AA02 AB01 AC03 AD02 AE01 BA03 BA07 BA13 BB01 BC01 EA06 EB01 EC01 4C062 EE99 FF03 4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA05 BA08 BA13 BA15 BB01 BB02 BC08 BC11 BC13 BC17 BC21 BC28 BC38 BC42 BC50 BC69 BC71 BC73 BC74 GA02 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA45 ZA70 ZA81	4C031 JA07 4C054 AA02 AA05 CC03 CC04 DD01 EE01 FF 05 FF 08 FF 11 FF 12 FF 30 4C055 AA01 BA01 BA02 BA05 BA08 BA13 BA16 BB01 BB02 CA02 CA08 CA34 CA58 CB04 CB10 DA01 DA08 DA34 DB04 DB10 4C056 AA02 AB01 AC03 AD02 AE01 BA03 BA07 BA13 BB01 BC01 EA06 EB01 EC 01 4C062 EE99 FF 03 4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA05 BA08 BA13 BA15 BB01 BB02 BC08 BC11 BC13 BC17 BC21 BC28 BC38 BC42 BC50 BC69 BC71 BC73 BC74 GA02 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA45 ZA70 ZA81 ZA96 ZC02 4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA31 HA28 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA45 ZA70 ZA81 ZA96 ZC02 ZC42 4H006 AA01 AB27 BJ50

ZA96 ZC02 4C206 AA01 AA02 AA03 GA07
GA31 HA28 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA45
ZA70 ZA81 ZA96 ZC02 ZC42 4H006 AA01
AB27 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72 BM73
BN10 BN30 BP30 BP60 BQ30 BR60 BS30
BT32 BU26 BU32 BU36 BU46 BV25 BV53
BV55 BV71 BV72 BV74 QN30 RA36 RB34
TA04 TB34

Filing**【審査請求】**

未請求

(21)【出願番号】

特願2000-290357(P2000-290357)

(22)【出願日】

平成12年9月20日(2000. 9. 20)

Foreign Priority**(31)【優先権主張番号】**

特願平11-266298

(32)【優先日】

平成11年9月20日(1999. 9. 20)

(33)【優先権主張国】

日本(JP)

(31)【優先権主張番号】

特願平11-357889

(32)【優先日】

平成11年12月16日(1999. 12. 16)

(33)【優先権主張国】

日本(JP)

(31)【優先権主張番号】

特願2000-126272(P2000-126272)

(32)【優先日】

平成12年4月20日(2000. 4. 20)

(33)【優先権主張国】

日本(JP)

Parties**Applicants****(71)【出願人】**

BM10 BM30 BM71 BM72 BM73 BN10 BN30 BP30 BP60
BQ30 BR60 BS30 BT32 BU26 BU32 BU36 BU46 BV 25
BV 53 BV 55 BV 71 BV 72 BV 74 QN30 RA36 RB34 TA04
TB34

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application 2000- 290357 (P2000- 290357)

(22) [Application Date]

2000 September 20* (2000.9.20)

(31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application Hei 11- 266298

(32) [Priority Date]

1999 September 20* (1999.9.20)

(33) [Priority Country]

Japan (JP)

(31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application Hei 11- 357889

(32) [Priority Date]

1999 December 16* (1999.12.16)

(33) [Priority Country]

Japan (JP)

(31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application 2000- 126272 (P2000- 126272)

(32) [Priority Date]

2000 April 20* (2000.4.20)

(33) [Priority Country]

Japan (JP)

【識別番号】

000002934

【氏名又は名称】

武田薬品工業株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

[Identification Number]

000002934

[Name]

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD. (DB
69-053-8228)

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 4-Chome
1-1

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

加藤 金芳

【住所又は居所】

兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40

(72) [Inventor]

[Name]

Kato gold *

[Address]

Hyogo Prefecture Kawanishi City Maruyamadai 2-Chome
second *40

(72)【発明者】

【氏名】

寺内 淳

【住所又は居所】

大阪府池田市鉢塚3丁目3番5ー204号

(72) [Inventor]

[Name]

Terauchi Atsushi

[Address]

Osaka Prefecture Ikeda City Hachizuka 3-Chome third 5-
204*

(72)【発明者】

【氏名】

森 正明

【住所又は居所】

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日
ハイツ702号

(72) [Inventor]

[Name]

* Masaaki

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Kasuga 1-Chome 7address 9
Takeda Kasuga Heights 702*

(72)【発明者】

【氏名】

鈴木 伸宏

【住所又は居所】

茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

(72) [Inventor]

[Name]

Suzuki Nobuhiro

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Oaza Yatabe 1077address 50

(72)【発明者】

【氏名】

下村 行生

【住所又は居所】

茨城県つくば市松代3丁目12番地1 武田薬品
工業株式会社

(72) [Inventor]

[Name]

Shimomura Yukio

[Address]

Ibaraki Prefecture Tsukuba City Matsushiro 3-12 1 Takeda
Chemical Industries, Ltd.

松代レジデンス410号

Chemical Industries Ltd. (DB 69-053-8228) Matsushiro
Residence 410*

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

竹河 志郎

Takekawa Shiro

【住所又は居所】

[Address]

茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園スクエ
アB棟305号Ibaraki Prefecture Tsukuba City Umezono 2-5 3 Umezono
Square B tower 305*

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

石原 雄二

Ishihara Yuji

【住所又は居所】

[Address]

茨城県つくば市ニの宮1丁目12番30号 エミネ
ンスニの宮305Ibaraki Prefecture Tsukuba City Ninomiya 1-Chome 12*30*
[eminensu] Ninomiya 305

Agents

(74)【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【識別番号】

[Identification Number]

100080791

100080791

【弁理士】

[Patent Attorney]

【氏名又は名称】

[Name]

高島 一 (外2名)

Takashima Hajime (2 others)

Abstract

(57)【要約】

(57) [Abstract]

【課題】

[Problems to be Solved by the Invention]

肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン
凝集ホルモン拮抗剤を提供する。useful melanin cohesion hormone antagonist is offered as
prevention and treatment agent etc of obesity .

【解決手段】

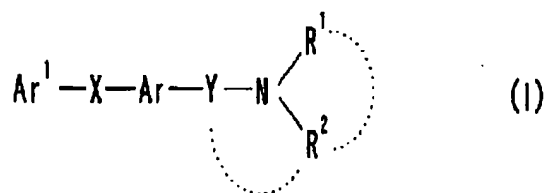
[Means to Solve the Problems]

式

Formula

【化 1】

[Chemical Formula 1]



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を;X は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを;Y は結合手または主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを;Ar は 4 ないし 8 員非芳香環と

Containing compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; as for Y spacer of the number of atoms 1

縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を;R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²はArとともにスピロ環を形成するか、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

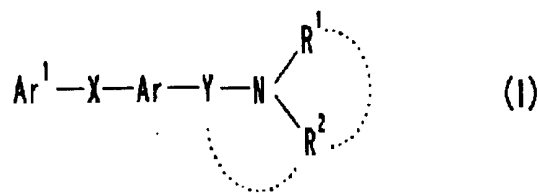
Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を;Xは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;Yは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を;R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²はArとともにスピロ環を形成するか、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項 2】

Yが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、R¹およびR²が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成

through 6 of bond or main chain ; 4 or 8 -member non-aromatic ring to be possible to condense Ar, furthermore optionally substituted monocyclic aromatic ring ; R^¹ and R^² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R^¹ and R^² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R^² with Ar forms spiro ring, or R^² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle], melanin cohesion hormone antagonist . which becomes

[Claim(s)]

[Claim 1]

Formula

[Chemical Formula 1]

Containing compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for Ar^¹ optionally substituted ring condition basis; as for X spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; as for Y spacer of the number of atoms 1 through 6 of bond or main chain ; 4 or 8 -member non-aromatic ring to be possible to condense Ar, furthermore optionally substituted monocyclic aromatic ring ; R^¹ and R^² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R^¹ and R^² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R^² with Ar forms spiro ring, or R^² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle], melanin cohesion hormone antagonist . which becomes

[Claim 2]

Y with spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain , shows hydrocarbon group R^¹ and R^² have been allowed to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or agent . which is stated in Claim 1 which both nitrogen atom where

し、 R^2 が Ar とともにスピロ環を形成していてもよい請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】

Ar¹ が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキルである請求項 2 記載の剤。

【請求項 4】

Ar¹ で示される環状基が、炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である請求項 1 記載の剤。

【請求項 5】

Ar¹ で示される環状基が、炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が 2 または 3 個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基である請求項 1 記載の剤。

【請求項 6】

Ar¹ で示される環状基が、炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と 5 ないし 10 員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基である請求項 1 記載の剤。

【請求項 7】

Ar¹ が、ハロゲン原子；

ニトロ；

C₁₋₃ アルキレンジオキシ；

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル；

ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル；

ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル；

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ；

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ；

ヒドロキシ；

置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキ...

R¹ and R² are adjacent forms optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, R² with Ar is possible to form spiro ring

[Claim 3]

Ar¹ being optionally substituted aromatic group, agent, which is stated in Claim 2 where optionally substituted hydrocarbon group which is shown with R¹ and R² is the optionally substituted C₁₋₆alkyl

[Claim 4]

cyclic group which is shown with Ar¹, carbon number 6 or agent, which is stated in Claim 1 which is a monocyclic or a condensed polycyclic aromatic hydrocarbon basis of 14

[Claim 5]

cyclic group which is shown with Ar¹, carbon number 6 or monocyclic or the condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 2 or 3 agent, which is stated in Claim 1 which is a basis which excludes hydrogen atom 1 of option from aromatic ring assembly which is connected directly with single bond

[Claim 6]

cyclic group which is shown with Ar¹, carbon number 6 or monocyclic or the condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 and agent, which is stated in Claim 1 which is a basis which excludes hydrogen atom 1 of option from aromatic ring assembly which 5 or 10-member aromatic heterocycle connect directly with single bond

[Claim 7]

Ar¹, halogen atom ;

nitro ;

C₁₋₃alkylene dioxy ;

halogenation C₁₋₆alkyl ; which is possible to be done

hydroxy -C₁₋₆alkyl ;

halogenation C₃₋₆cycloalkyl ; which is possible to be done

halogenation C₁₋₆alkoxy ; which is possible to be done

halogenation C₁₋₆alkyl thio ; which is possible to be done

hydroxy ;

optionally substituted C₇₋₁₉aralkyloxy ;

シ;

置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ;
 アミノ;モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ;ジ-C₁₋₆ アルキル
 アミノ;置換基を有していてもよく、ベンゼン環と
 縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ;
 置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香
 族複素環基;ホルミル;カルボキシ;置換基を有し
 てもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル;置換基
 を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル;
 置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバ
 モイル;C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル;ハロゲン化さ
 れていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド;置
 換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボキ
 サミド;置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキ
 ル-カルボキサミド;置換基を有していてもよい芳
 香族複素環-カルボキサミド;N-(置換基を有して
 いてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆ アル
 キルアミノ;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ ア
 リールアミノカルボニルアミノ;置換基を有してい
 てもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ;置換基
 を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニルオ
 キシ;オキシ;カルボキシ-C₁₋₆ アルキル;C₁₋₆ アル
 コキシ-カルボニル-C₁₋₆ アルキル;置換基を有し
 てもよい C₇₋₁₉ アラルキル;芳香族複素環-
 C₁₋₆ アルコキシ;およびシアノから選ばれる置換
 基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェ
 ニル、ピフェニル、フェニル-ピリジル、フェニル
 -フリル、フェニル-イソキサゾリル、ジフェニル-
 オキサゾリル、ピリジル-フェニル、フェニル-ピリ
 ミジニル、ベンゾフラニル-フェニル、フリル-フェ
 ニル、テルフェニル、チエニル-フェニル、インドリ
 ル、ナフチル-オキサジアゾリル、ベンゾフラニル
 -オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラ
 ニル、フルオレニル、ピリジル-ピロリルまたはチ
 オキサニルである請求項1記載の剤。

【請求項8】

Ar¹ が、オキシ、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄
 アリール、ヒドロキシ、C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カ
 ルボニルおよび C₇₋₁₉ アラルキルから選ばれる
 置換基をそれぞれ1または2個有していてもよ
 いピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジ
 ヒドロピリジルまたはテトラヒドロピリジルである
 請求項1記載の剤。

【請求項9】

X および Y で示される主鎖の原子数1ないし6
 のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、
 -NR⁸-(R⁸ は水素原子、ハロゲン化されていても
 よい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい
 C₁₋₆ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されてい
 てもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル)および置換

optionally substituted C₆₋₁₄ aryloxy ;

5 to 7 member saturated ring amino ;optionally substituted 5
 to 7 member nonaromatic heterocyclic
 group ;formyl ;carboxy ;optionally substituted
 C₆₋₁₄ aryl -carbonyl ;optionally substituted
 C₆₋₁₄ aryl -carbamoyl ;optionally substituted
 aromatic heterocycle carbamoyl ;C₁₋₆ alkoxy
 -carbonyl ;halogenation which are possible to have possessed
 amino ;mono C₁₋₆ alkyl amino ;di- C₁₋₆
 alkyl amino ;substituent , benzene ring to have
 condensed they are possible C₁₋₆ alkyl
 -carboxamide ;optionally substituted C₆₋₁₄ aryl
 -carboxamide ;optionally substituted
 C₇₋₁₉ aralkyl -carboxamide ;optionally
 substituted aromatic heterocycle -carboxamide ;N- which is
 possible to be done (optionally substituted
 C₆₋₁₄ aryl -carbonyl) agent . which is stated in
 Claim 1 which is a phenyl , biphenyl , phenyl -pyridyl ,
 phenyl -furyl , phenyl -isooxazolyl , biphenyl -oxazolyl ,
 pyridyl -phenyl , phenyl -pyrimidinyl , benzofuranyl -phenyl ,
 furyl -phenyl , terphenyl , thienyl -phenyl , indolyl , naphthyl
 -oxadiazolyl , benzofuranyl -oxadiazolyl , benzo thienyl ,
 benzofuranyl , fluorenyl , pyridyl -pyrrolyl or a thioxane
 thenyl which 1 through 3 is possible to have possessed
 substituent which is chosen from -N- C₁₋₆ alkyl
 amino ;optionally substituted C₆₋₁₄ aryl amino
 carbonyl amino ;optionally substituted
 C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino ;optionally substituted
 C₆₋₁₄ aryl -carbonyl oxy ;oxo ;carboxy
 -C₁₋₆ alkyl ;C₁₋₆ alkoxy -carbonyl
 -C₁₋₆ alkyl ;optionally substituted
 C₇₋₁₉ aralkyl ;aromatic heterocycle - C₁₋₆
 alkoxy ; and cyano respectively

[Claim 8]

Ar¹, agent . which is stated in Claim 1 which is a
 bipyridinyl , piperazinyl , pyrrolidinyl , dihydro pyridyl ora
 tetrahydro pyridyl which 1 or 2 is possible to have possessed
 substituent which is chosen from oxo , optionally substituted
 C₆₋₁₄ aryl , hydroxy ,
 C₇₋₁₉ aralkyloxy -carbonyl and
 C₇₋₁₉ aralkyl respectively

[Claim 9]

spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain which is
 shown with X and Y , -O-, -S-, -CO-, -SO-,
 -SO₂-, -NR⁸ (As for
 R⁸ hydrogen atom , halogenation C₁₋₆
 alkyl , halogenation which is possible to be done the
 C₁₋₆ alkyl -carbonyl , halogenation which is

れていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項1記載の剤。

【請求項10】

Xが $-\text{CONR}^{8c}-$ 、 $-\text{NR}^{8c}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{8c}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)である請求項1記載の剤。

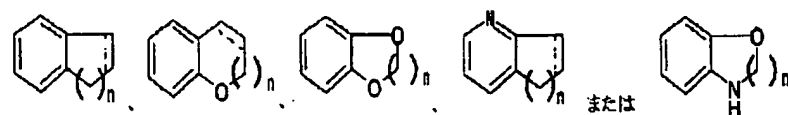
【請求項11】

Yがハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基である請求項1記載の剤。

【請求項12】

Arが式

【化2】



[式中、-----は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す]で示される環である請求項1記載の剤。

【請求項13】

R^1 および R^2 が水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルであるか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子ともに3ないし8員含窒素複素環を形成する請求項1記載の剤。

【請求項14】

メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項15】

肥満症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項16】

摂食抑制剤である請求項1記載の剤。

【請求項17】

possible to be done C_{1-6} alkyl sulfonyl which is possible to be done) and 1 through 3 which is chosen from C_{1-6} acyclic hydrocarbon group of optionally substitutable bivalent the agent . which is stated in Claim 1 which is a bivalent group which consists of

[Claim 10]

X $-\text{CONR}^{8c}-$, $-\text{NR}^{8c}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{8c}-$ or $-\text{SO}_2\text{NR}^{8c}-$ agent . which is stated in Claim 1 which is a (R^{8c} shows hydrogen atom or C_{1-6} alkyl .)

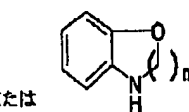
[Claim 11]

Y halogenation agent . which is stated in Claim 1 which is a C_{1-6} acyclic hydrocarbon group of bivalent which is possible to be done

[Claim 12]

Ar formula

[Chemical Formula 2]



agent . which is stated in Claim 1 which is a ring which is shownwith [In Formula, as for ----- single bond or double bond , as for n integer of 1 to 4 it shows]

[Claim 13]

It is a C_{1-6} alkyl R^{1-} and R^{2-} have been allowed to have possessed hydrogen atom or substituent , or both nitrogen atom where R^{1-} and R^{2-} are adjacent agent . which is stated in Claim 1 which 3 or 8-member nitrogen-containing heterocycle is formed

[Claim 14]

agent . which is stated in Claim 1 which is a prevention and treatment agent of disorder which originates in melanin cohesion hormone

[Claim 15]

agent . which is stated in Claim 1 which is a prevention and treatment agent of obesity

[Claim 16]

agent . which is stated in Claim 1 which is a feeding deterrent

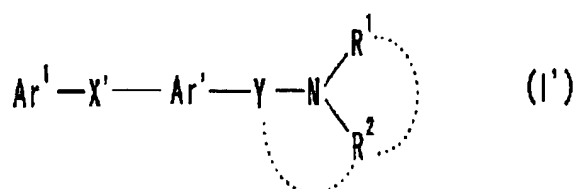
[Claim 17]

メラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、高血圧治療剤および動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬。

【請求項 18】

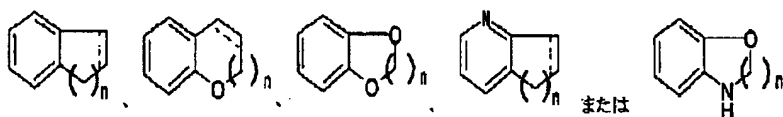
式

【化 3】



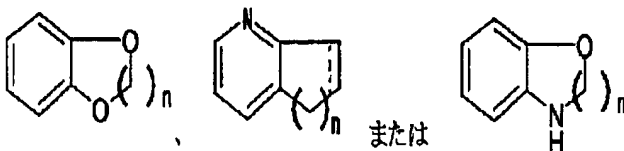
【式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を;Ar' はそれぞれ置換基を有していてもよい式】

【化 4】



【式中、----- は単結合または二重結合を、n は 1 ないし 4 の整数を示す]で示される環を;X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- または -SO₂NR^{8c}- (R^{8c}は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)を;Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを;R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、X' が -SO₂NH- であるとき、Ar' は、それぞれ置換基を有していてもよい

【化 5】



(式中の記号は前記と同意義を示す)で示される

pharmaceutical, which becomes combining at least 1 kind which is chosen from the melanin cohesion hormone antagonist and diabetes therapeutic agent, hypertension therapeutic agent and arteriosclerosis therapeutic agent

[Claim 18]

Formula

[Chemical Formula 3]

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for Ar' therespective optionally substituted system]

[Chemical Formula 4]

Ring which is shown with [In Formula, as for ----- single bond or double bond, as for n integer of 1 to 4 it shows]; as for X'; -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- or -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. However, when X' is -SO₂NH- being, as for Ar', respective optionally substituted

[Chemical Formula 5]

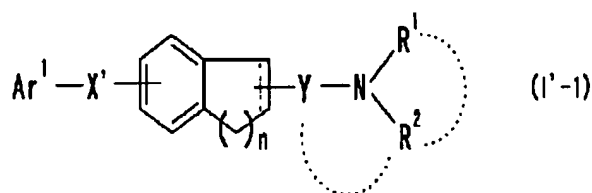
When; X', -CONH-, and Ar' is any of benzopyran,

環であり、X' が -CONH-、かつ Ar' がベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンズオキサゾールまたはテトラヒドロベンズオキサゼピンのいずれかであるとき、Ar' は置換基を有していてもよいビフェニルでない]で表される化合物(ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)またはその塩。

【請求項 19】

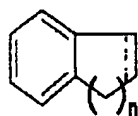
式

【化 6】



[式中、Ar' は置換基を有していてもよい環状基を; - - - - は単結合または二重結合を; n は 1 ないし 4 の整数を; X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO- または -CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)を; Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

【化 7】



(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物(ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)またはその塩。

【請求項 20】

式

【化 8】

dihydro benzopyran, dihydro benzoxazine, dihydro benzoxazole or the tetrahydro benz oxazepine with ring which is shown with (symbol in Formula shows same meaning as description above.), Ar¹ is not the optionally substituted biphenyl] with compound (However, N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] - 4 -biphenyl carboxamide are excluded) or its salt . which is displayed

[Claim 19]

Formula

[Chemical Formula 6]

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for - - - - single bond or double bond ; as for n integer of 1 to 4 ; as for X' ; -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO- or -CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . In addition, formula]

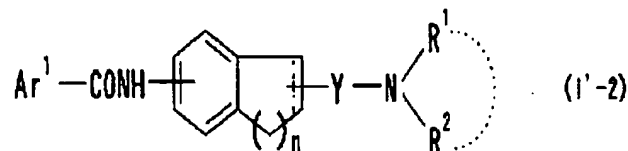
[Chemical Formula 7]

As for ring which is displayed with (symbol in Formula shows same meaning as description above.), furthermore compound (However, N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] - 4 -biphenyl carboxamide are excluded) or its salt . which is displayed with optionally substituted]

[Claim 20]

Formula

[Chemical Formula 8]



[式中、R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は請求項 19 と同意義を示す。]で表される請求項 19 記載の化合物。

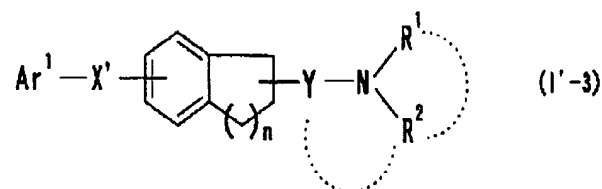
【請求項 21】

Ar¹ が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R¹ および R² で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキルである請求項 20 記載の化合物。

【請求項 22】

式

【化 9】



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を、n は 1 ないし 4 の整数を、X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO- または -CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す) を、Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを、R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

【化 10】

compound, which is stated in Claim 19 which is displayed with [In Formula, R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. Other symbol show same meaning as Claim 19.]

【Claim 21】

Ar¹ being optionally substituted aromatic group, compound, which is stated in Claim 20 where optionally substituted hydrocarbon group which is shown with R¹ and R² is the optionally substituted C₁₋₆ alkyl

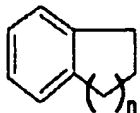
【Claim 22】

Formula

【Chemical Formula 9】

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for n integer of 1 to 4; as for X'; -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO- or -CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl.); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. In addition, formula]

【Chemical Formula 10】

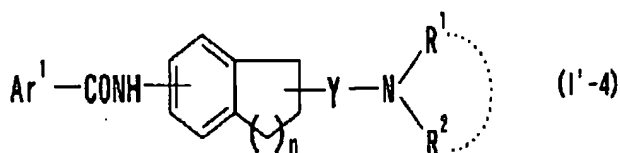


(n は前記と同意義を示す)で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物(ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)またはその塩。

【請求項 23】

式

【化 11】



[式中、R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は請求項 22 と同意義を示す。]で表される請求項 22 記載の化合物。

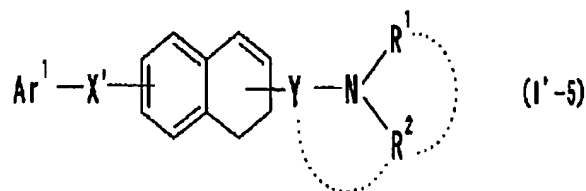
【請求項 24】

Ar¹ が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R¹ および R² で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキルである請求項 23 記載の化合物。

【請求項 25】

式

【化 12】



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を、X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO- または -CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)を、Y は主鎖の原子数 1 ないし 6

As for ring which is displayed with (n shows same meaning as description above.), furthermore compound (However, N-[2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] - 4 -biphenyl carboxamide are excluded) or its salt . which is displayed with optionally substituted]

[Claim 23]

Formula

[Chemical Formula 11]

compound . which is stated in Claim22 which is displayed with [In Formula, R^¹ and R^² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R^¹ and R^² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . Other symbol show same meaning as Claim 22 .]

[Claim 24]

Ar^¹ being optionally substituted aromatic group , compound . which is stated in Claim23 where optionally substituted hydrocarbon group which is shown with R^¹ and R^² is the optionally substituted C_{_{1- 6}}alkyl

[Claim 25]

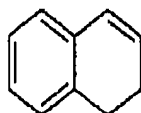
Formula

[Chemical Formula 12]

[In Formula, as for Ar^¹ optionally substituted ring condition basis; as for X' -CONR^{^{8c}}-, -NR^{^{8c}}CO- or -CH=CH-CONR^{^{8c}}- (R^{^{8c}} shows hydrogen atom or C_{_{1- 6}}alkyl

のスペーサーを; R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

【化 13】

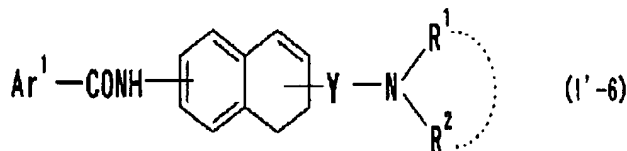


で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物またはその塩。

【請求項 26】

式

【化 14】



[式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は請求項 25 と同意義を示す。]で表される請求項 25 記載の化合物。

【請求項 27】

Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項 26 記載の化合物。

【請求項 28】

式

【化 15】

6</sub>alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; $R^{¹}$ and $R^{²}$ show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or $R^{¹}$ and $R^{²}$ both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , $R^{²}$ with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . In addition, formula]

[Chemical Formula 13]

So as for ring which is displayed, furthermore compound or its salt . which is displayed with optionally substituted]

[Claim 26]

Formula

[Chemical Formula 14]

compound . which is stated in Claim 25 which is displayed with [In Formula, $R^{¹}$ and $R^{²}$ show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or $R^{¹}$ and $R^{²}$ both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . Other symbol show same meaning as Claim 25 .]

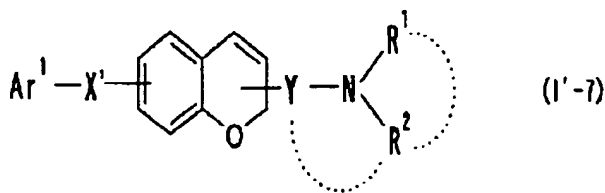
[Claim 27]

$Ar^{¹}$ being optionally substituted aromatic group , compound . which is stated in Claim 26 where optionally substituted hydrocarbon group which is shown with $R^{¹}$ and $R^{²}$ is the optionally substituted $C_{₁₋₆}$ alkyl

[Claim 28]

Formula

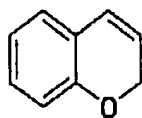
[Chemical Formula 15]



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を; X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- または -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)を; Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X' -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- or -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . In addition, formula]

【化 16】



[Chemical Formula 16]

で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。

So as for ring which is displayed, furthermore optionally substituted .

ただし、X' が -CONH- であるとき、Ar¹ は置換基を有していてもよいビフェニリルでない]で表される化合物またはその塩。

However, when X' -CONH- being, Ar¹ is not optionally substituted biphenyl with compound or its salt . which is displayed

【請求項 29】

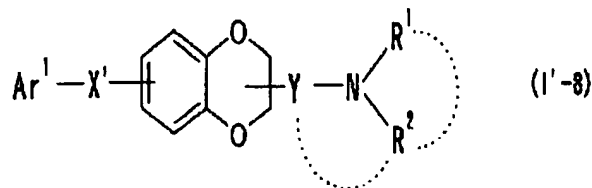
[Claim 29]

式

Formula

【化 17】

[Chemical Formula 17]

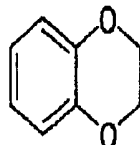


[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を; X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- または -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)を; Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X' -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- or -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ;

炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

【化 18】

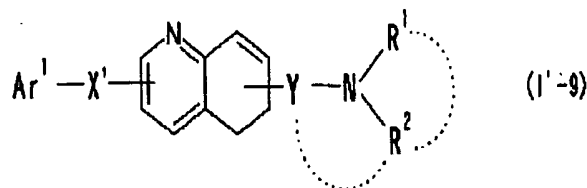


で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物またはその塩。

【請求項 30】

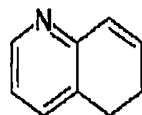
式

【化 19】



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を; X' は $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{8c}-$ または $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す); Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

【化 20】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよ

$R^{¹}$ and $R^{²}$ show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or $R^{¹}$ and $R^{²}$ both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, $R^{²}$ with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. In addition, formula]

[Chemical Formula 18]

So as for ring which is displayed, furthermore compound or its salt, which is displayed with optionally substituted]

[Claim 30]

Formula

[Chemical Formula 19]

[In Formula, as for $Ar^{¹}$ optionally substituted ring condition basis; as for X' as $-CONR^{^{8c}-}$, $-NR^{^{8c}CO-$, $-CH=CH-CONR^{^{8c}-}$ or $-SO_2NR^{^{8c}-}$ ($R^{^{8c}}$ shows hydrogen atom or $C_{₁₋₆}$ alkyl); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain; $R^{¹}$ and $R^{²}$ show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or $R^{¹}$ and $R^{²}$ both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, $R^{²}$ with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. In addition, formula]

[Chemical Formula 20]

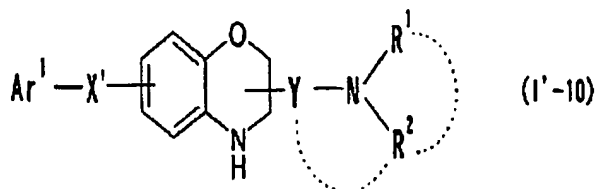
So as for ring which is displayed, furthermore compound or

い]で表される化合物またはその塩。

【請求項 31】

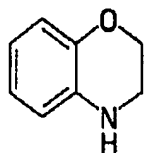
式

【化 21】



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を; X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- または -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)を; Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

【化 22】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。

ただし、X' が -CONH- であるとき、Ar¹ は置換基を有していてもよいビフェニリルでない]で表される化合物またはその塩。

【請求項 32】

請求項 18、19、22、25、26、28、29、30 または 31 のいずれか 1 に記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項 33】

請求項 18、19、22、25、26、28、29、30 または 31 のいずれか 1 に記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 34】

its salt . which is displayed with optionally substituted]

[Claim 31]

Formula

[Chemical Formula 21]

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X' -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- or -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . In addition, formula]

[Chemical Formula 22]

So as for ring which is displayed, furthermore optionally substituted .

However, when X' -CONH- being, Ar¹ is not optionally substituted biphenyl]with compound or its salt . which is displayed

[Claim 32]

Claim 18 , 19, 22, 25, 26, 28, 29, 30 or containing compound which is stated in any 1 of 31, pharmaceutical composition . which becomes

[Claim 33]

Claim 18 , 19, 22, 25, 26, 28, 29, 30 or prodrug . of compound which is stated in any 1 of 31

[Claim 34]

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-クロロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

6-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド;

4'-クロロ-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド; N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド; 4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド; 4'-フルオロ-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド; 4'-クロロ-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-

N-[2-(N,N-dimethylamino)methyl-6-[tetorariniru]]-(4'-methoxy biphenyl-4-yl)carboxamide;

4'-fluoro-N-[6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

4'-fluoro-N-[6-(1-bipyridinylmethyl)-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

4'-fluoro-N-[6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

(+)-4'-fluoro-N-[6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

(-)-4'-fluoro-N-[6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

4'-chloro-N-[3-[(N,N-dimethylamino)methyl]-2H-chromene-7-yl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

4'-fluoro-N-[6-(1-pyrrolidinylmethyl)-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

N-[3-[(dimethylamino)methyl]-2H-chromene-7-yl]-4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

4'-chloro-N-[3-[(dimethylamino)methyl]-3 and 4-dihydro-2H-chromene-7-yl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

6-(4-methoxyphenyl)-N-[5-methyl-6-(1-pyrrolidinylmethyl)-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]nicotinamide;

4'-chloro-N-[7-[(dimethylamino)methyl]-5 and 6-dihydro-3-quinoliny][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;

4-(4-chlorophenyl)-N-[6-(1-pyrrolidinylmethyl)-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridine carboxamide; N-[6-[(dimethylamino)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]-4-(4-fluorophenyl)-1-piperidine carboxamide; 4-(4-methoxyphenyl)-N-[6-(1-pyrrolidinylmethyl)-5-methyl-7,8-dihydro-2-naphthalenyl]-1-piperidine carboxamide; 4'-fluoro-N-[6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide; 4'-chloro-N-[6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide; 4'-chloro

ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド;4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド;4-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジンメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ペリジンカルボキシアミド;4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ペリジンカルボキシアミド;4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド;4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジンメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド;4'-フルオロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド;または4-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ペリジンカルボキシアミド;である請求項18記載の化合物。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。

そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。

近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。

肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。

また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。

-N-[2-[(dimethylamino) methyl] - 3 and 4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6-yl] [1, 1'-biphenyl] - 4-carboxy amide ;4-(4-methoxyphenyl) -N-[5-methyl-6-(1-pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] - 1-piperidine carboxy amide ;4-(4-chlorophenyl) -N-[6-[(4-methyl-1-piperazinyl) methyl] - 7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] - 1-piperidine carboxy amide ;4'-chloro -N-[2-[(dimethylamino) methyl] - 1 H-indene-6-yl] [1, 1'-biphenyl] - 4-carboxy amide ;4'-fluoro -N-[2-(1-pyrrolidinyl methyl) - 3 and 4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6-yl] [1, 1'-biphenyl] - 4-carboxy amide ;4'-fluoro -N-[5-methyl-6-[(4-methyl-1-piperazinyl) methyl] - 7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] [1, 1'-biphenyl] - 4-carboxy amide ;4'-chloro -N-[5-methyl-6-[(4-methyl-1-piperazinyl) methyl] - 7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] [1, 1'-biphenyl] - 4-carboxy amide ; or 4-(4-chlorophenyl) -N-[5-methyl-6-[(4-methyl-1-piperazinyl) methyl] - 7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] - 1-piperidine carboxy amide ; it stated in Claim 18 which is compound .

【Description of the Invention】

【0001】

【Technological Field of Invention】

this invention regards useful melanin cohesion hormone antagonist as prevention and treatment agent etc of the obesity .

【0002】

【Prior Art】

It is a behavior which feeding behavior cannot include human lack for themany organism .

Because of that, when abnormality is caused to feeding behavior , deviation occurs in normal life activity , when it is connected to disorder is many.

Recently, attendant upon change of meal environment , obesity is becoming societal problem .

obesity has widely been informed also that arthritis and ache are brought furthermore not only it is a serious risk factor of diabetes , hypertension , arteriosclerosis or other lifestyle disease , by fact that weight gain gives excessive burden to knee or other joints .

In addition, potential population which desires reduced amount with diet boom etc, it is many.

一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

【0003】

そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。

なかでもメラニン凝集ホルモン(以下、MCH と略記することもある)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。

さらに、MCH ノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。

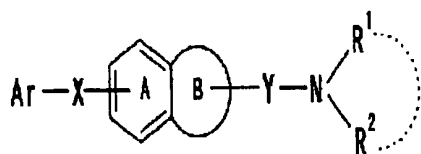
これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だ MCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

【0004】

一方、アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

1) WO98/38156 には、 β アミロイド蛋白産生・分泌阻害作用を有する式

【化 23】



[式中、Ar は置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基を示し、X は結合手などを示し、Y は酸素原子または硫黄原子を介していてもよく、かつ置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを示し、あるいは R^1 と R^2 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素

On one hand, also hyperphagia or other feeding disorder where genetic or stress or other neurologic disease etc occurs with cause is reported large number .

[0003]

Because of that, prevention and treatment agent of obesity or developmental research of feeding deterrent is advanced for a long time actively, mazindol (mazindol) is marketed as central anorexic .

On one hand, appetite regulation factor which is represented in leptin is being many discovered recently, development of new antiobesity drug or anorexic which controls function of these appetite regulation factor is advanced.

As for melanin cohesion hormone (Below, MCH there are also times when you briefly describe.), with hormone of hypothalamus derivation, it is known even among them that it possesses appetite accentuation effect .

Furthermore, daily conduct is normality of in spite, in comparison with normal mouse, feeding amount significantly to decrease MCH knock-out mouse, it is reported at same time that also body weight is light, [Nature (Nature), 396 volumes, 670 page, 1998].

If from these things, MCH antagonist is possible, it is expected that it becomes anorexic or antiobesity drug which is superior, but compound, especially nonpeptide type compound which still possesses MCH antagonist action is not known.

[0004]

On one hand, compound below is known as amine derivative .

1) In WO 98/38156, formula which possesses; be amyloid protein production & secretion inhibition

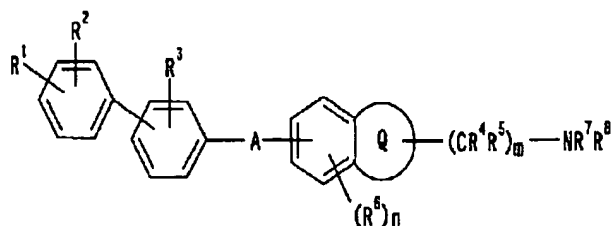
[Chemical Formula 23]

compound or its salt which is displayed with [In Formula, Ar shows optionally substituted ring gathering aromatic group or optionally substituted condensed aromatic group, X shows bond etc, lower alkyl Y may be through the oxygen atom or sulfur atom, at same time C_{1-6} aliphatic hydrocarbon group of optionally substituted bivalent shows, as for $R^{sup>1</sup>}$ and $R^{sup>2</sup>}$ respectively to have possessed hydrogen atom or substituent is possible showing, Or $R^{sup>1</sup>}$ and $R^{sup>2</sup>}$

複素環を形成し、A 環は式 $-X-Ar$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基の外に置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示し、B 環は、式 $-Y-NR^1R^2$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基の外に置換基をさらに有していてもよい 4 ないし 8 員環を示す。ただし、A 環と B 環とで形成される縮合環がインドール環のとき、 $-X-Ar$ (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表される基は該インドール環の 4-, 6-または 7-位に置換する。] で表される化合物またはその塩が記載されている。

2) WO95/32967 には、5HT1D アンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

[化 24]



[式中、A は、R が水素または C_{1-6} アルキルである CONR; Q は酸素、窒素または硫黄から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む所望により置換されていてもよい 5 ないし 7 員の複素環; R^1 は水素、ハロゲンなど; R^2 および R^3 は独立して水素、ハロゲンなど; R^4 および R^5 は独立して水素または C_{1-6} アルキル; R^6 はハロゲン、ヒドロキシなど; R^7 および R^8 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルなど; m は 0 ないし 4; n は 0, 1 または 2 である] で示される化合物またはその塩が記載されている。

3) WO98/15274 には、抗酸化活性を有し、アルツハイマー病などの改善が期待される、式

[化 25]

with nitrogen atom which is adjacent form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, A ring formula $-X-Ar$ shows benzene ring which furthermore is possible to have possessed substituent outside group which is displayed with (In Formula, each symbol shows same meaning as description above.) formula $-Y-NR^{¹R^{²}$ 4 or 8 -member ring where furthermore it is possible to have possessed substituent outside group which is displayed with (In Formula, each symbol shows same meaning as description above.) shows B ring. However, when fused ring which with A ring and B ring is formed indole ring, $-X-Ar$ said indole ring 4 -, 6 - or 7 - it substitutes the group which is displayed with (In Formula, each symbol shows same meaning as description above.) in rank.] is stated.

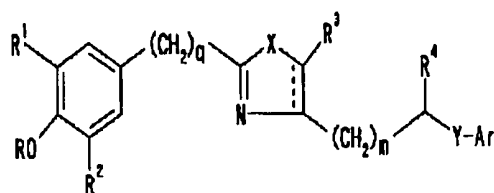
2) It possesses 5 HT1D antagonist activity in WO 95/32967, loss of appetite or other improvement is expected, formula

[Chemical Formula 24]

compound or its salt which is shown with [In Formula, as for A, as for CONR; Q where R is hydrogen or $C_{₁₋₆}$ alkyl 1 through 3 which is selected from oxygen, nitrogen or sulfur with desire to which includes heteroatom as for heterocycle; $R^{¹}$ of optionally substitutable 5 to 7 member;; $R^{⁴}$ and as for $R^{⁵}$ such as $R^{²}$ and as for $R^{³}$ such as hydrogen, halogen becoming independent, hydrogen, halogen becoming independent, as for hydrogen or $C_{₁₋₆}$ alkyl; $R^{⁶}$ halogen, hydroxy etc; $R^{⁷}$ and as for $R^{⁸}$ becoming independent, hydrogen, $C_{₁₋₆}$ alkyl; as for m such as 0 or 4; as for n 0, 1 or 2, it is] is stated.

3) It possesses antioxidation activity in WO 98/15274, Alzheimer's disease or other improvement is expected, formula

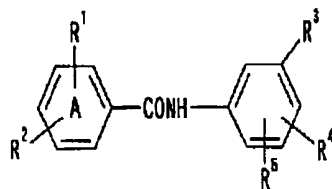
[Chemical Formula 25]



[式中、Ar はフェニルなどを;X は-O-または-S-を;Y は CR⁵R⁵-(R⁵は H を、R⁵は-Hなどを;Z は -CH₂-または-N-を;R は H または-(C1-C6)アルキルなどを;R¹ および R² は独立して-(C1-C6)アルキルなどを;R³ は Hなどを;R⁴ は水素などを;m は 0 ないし 2 の整数を;q は 0 または 1 を;n は 0 ないし 4 の整数を;p は 1 ないし 6 の整数を;t は 1 ないし 4 の整数を示す]で表される化合物が記載されている。

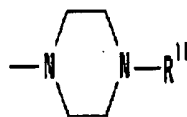
4)EP533266 には、5HT1D アンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

【化 26】



[式中、R¹ はハロゲンなどを;R² はハロゲンなどから選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいフェニルを;R³ は]

【化 27】



を;R⁴ および R⁵ は独立して水素、ハロゲンなどを;R¹¹ は水素または C₁₋₆アルキルを示す]で表される化合物が記載されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

As for R⁵ H, as for R⁵ -H etc; as for the Z -CH₂- or -N-; as for R H or - (C1- C6) alkyl ;R¹ and as for R² becoming independent, - (C1- C6) alkyl etc; as for R³ H etc; as for R⁴ hydrogen etc;as for m integer of 0 or 2; as for q 0 or 1 ; as for n integer of 0 or 4; As for p; as for t shows integer of 1 to 4] with compound which is displayed has been stated integer of 1 through 6 . In Formula, as for Ar phenyl etc; as for X -O- or -S-; asfor Y CR⁵R⁵-

4) It possesses 5 HT1D antagonist activity in EP 533266, loss of appetite or other improvement is expected, formula

[Chemical Formula 26]

[In Formula, as for R¹ halogen etc; as for R² 1 or 2 which is chosen from halogen etc with substituent optionally substitutable phenyl ; as for R³]

[Chemical Formula 27]

; R⁴ and as for R⁵ becoming independent; as for the R¹¹ hydrogen or shows C₁₋₆alkyl] with compound which is displayed has been stated hydrogen , halogen etc.

【0005】

【Problems to be Solved by the Invention】

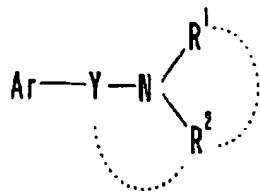
Being useful as prevention and treatment agent etc of obesity , it is superior in the oral absorbancy , at same time development of safe melanin cohesion hormone antagonist is desired.

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式

【化 28】



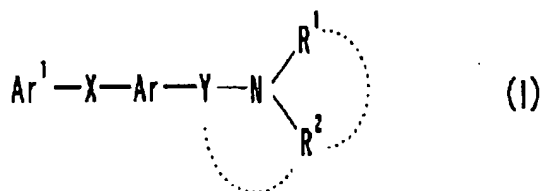
(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式:Ar¹-X-(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明は、

1)式

【化 29】



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を;Xは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;Yは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を;R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²はArとともにスピロ環を形成するか、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤;

【0006】

[Means to Solve the Problems]

As for these inventors result and formula which did diligent investigation concerning compound which possesses MCH antagonist action

[Chemical Formula 28]

In compound which is displayed with (symbol in Formula shows same meaning as description above.), fact that it possesses MCH antagonist action where derivative which introduces group which is displayed with type:Ar¹-X- (symbol in Formula shows same meaning as description above.) is superior was discovered, the this invention was completed.

【0007】

As for namely, this invention,

1) Formula

[Chemical Formula 29]

Containing compound or its salt which is displayed with [In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain; as for Y spacer of the number of atoms 1 through 6 of bond or main chain; 4 or 8-member non-aromatic ring to be possible to condense Ar, furthermore optionally substituted monocyclic aromatic ring; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, R² with Ar forms spiro ring, or R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle], melanin cohesion hormone antagonist; which

2) Y が主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーであり、 R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、 R^2 が Ar とともにスピロ環を形成していてもよい前記 1) 記載の剤;

3) Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである前記 2) 記載の剤;

4) Ar^1 で示される環状基が、炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である前記 1) 記載の剤;

5) Ar^1 で示される環状基が、炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が 2 または 3 個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基である前記 1) 記載の剤;

6) Ar^1 で示される環状基が、炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と 5 ないし 10 員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基である前記 1) 記載の剤;

7) Ar^1 が、ハロゲン原子;

ニトロ;

C_{1-3} アルキレンジオキシ;

ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル;

ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル;

ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル;

ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ;

ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ;

ヒドロキシ;

置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキ...

becomes

2) Y with spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain, shows the hydrocarbon group $R^{1</sup>1</sup>$ and $R^{2</sup>2</sup>$ have been allowed to have possessed the identical or different hydrogen atom or substituent, or description above 1 which both nitrogen atom where $R^{1</sup>1</sup>$ and $R^{2</sup>2</sup>$ are adjacent forms optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, $R^{2</sup>2</sup>$ with Ar is possible to form spiro ring) agent; which is stated

3) $Ar^{1</sup>1</sup>$ being optionally substituted aromatic group, description above 2 where optionally substituted hydrocarbon group which is shown with $R^{1</sup>1</sup>$ and $R^{2</sup>2</sup>$ is optionally substituted $C^{1-6</sup>1-6</sup>alkyl$) agent; which is stated

4) cyclic group which is shown with $Ar^{1</sup>1</sup>$, carbon number 6 or the description above 1 which is a monocyclic or a condensed polycyclic aromatic hydrocarbon basis of 14) agent; which is stated

5) cyclic group which is shown with $Ar^{1</sup>1</sup>$, carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 2 or 3 description above 1 which is a basis which excludes hydrogen atom 1 of option from aromatic ring assembly which is connected directly with single bond) agent; which is stated

6) cyclic group which is shown with $Ar^{1</sup>1</sup>$, carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 and description above 1 which is a basis which excludes hydrogen atom 1 of option from aromatic ring assembly which 5 or 10 -member aromatic heterocycle connect directly with single bond) agent; which is stated

7) $Ar^{1</sup>1</sup>$, halogen atom;

nitro;

$C^{1-3</sup>1-3</sup>alkylene dioxy$;

halogenation $C^{1-6</sup>1-6</sup>alkyl$; which is possible to be done

hydroxy - $C^{1-6</sup>1-6</sup>alkyl$;

halogenation $C^{3-6</sup>3-6</sup>cycloalkyl$; which is possible to be done

halogenation $C^{1-6</sup>1-6</sup>alkoxy$; which is possible to be done

halogenation $C^{1-6</sup>1-6</sup>alkyl thio$; which is possible to be done

hydroxy;

optionally substituted $C^{7-19</sup>7-19</sup>aralkyloxy$;

シ;

置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ;

アミノ;モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ;ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ;置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ;置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基;ホルミル;カルボキシ;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル;置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル;C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル;ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボキサミド;置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル-カルボキサミド;置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド;N-(置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆ アルキルアミノ;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールアミノカルボニルアミノ;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ;置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニルオキシ;オキシ;カルボキシ-C₁₋₆ アルキル;C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆ アルキル;置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル;芳香族複素環-C₁₋₆ アルコキシ;およびシアノから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェニル、ピフェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-フリル、フェニル-イソキサゾリル、ジフェニル-オキサゾリル、ピリジル-フェニル、フェニル-ピリミジニル、ベンゾフラニル-フェニル、フリル-フェニル、テルフェニル、チエニル-フェニル、インドリル、ナフチル-オキサジアゾリル、ベンゾフラニル-オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、フルオレニル、ピリジル-ピロリルまたはチオキサテンニルである前記 1)記載の剤;

8) Ar¹ が、オキシ、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール、ヒドロキシ、C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カルボニルおよび C₇₋₁₉ アラルキルから選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジルまたはテトラヒドロピリジルである前記 1)記載の剤;

9) X および Y で示される主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-(R⁸ は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル)および置換されていてもよい2価の C₁₋₆ 非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基

optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryloxy ;

5 to 7 member saturated ring amino ;optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group ;formyl ;carboxy ;optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl -carbonyl ;optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl -carbamoyl ;optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl ;C_{₁₋₆}alkoxy -carbonyl ;halogenation which are possible to have possessed amino ;mono C_{₁₋₆}alkyl amino ;di- C_{₁₋₆}alkyl amino ;substituent , benzene ring to have condensed they are possible C_{₁₋₆}alkyl -carboxamide ;optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl -carboxamide ;optionally substituted C_{₇₋₁₉}aralkyl -carboxamide ;optionally substituted aromatic heterocycle -carboxamide ;N- which is possible to be done (optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl -carbonyl) description above 1 which is a phenyl , biphenyl , phenyl -pyridyl , phenyl -furyl , phenyl -isooxazolyl , biphenyl -oxazolyl , pyridyl -phenyl , phenyl -pyrimidinyl , benzofuranyl -phenyl , furyl -phenyl , terphenyl , thienyl -phenyl , indolyl , naphthyl -oxadiazolyl , benzofuranyl -oxadiazolyl , benzo thienyl , benzofuranyl , fluorenyl , pyridyl -pyrrolyl or a thioxane thenyl which 1 through 3 is possible to have possessed substituent which is chosen from -N- C_{₁₋₆}alkyl amino ;optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl amino carbonyl amino ;optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl sulfonyl amino ;optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl -carbonyl oxy ;oxo ;carboxy -C_{₁₋₆}alkyl ;C_{₁₋₆}alkoxy -carbonyl -C_{₁₋₆}alkyl ;optionally substituted C_{₇₋₁₉}aralkyl ;aromatic heterocycle - C_{₁₋₆}alkoxy ; and cyano respectively) agent ; which is stated

8) Ar^¹, description above 1 which is a bipyridinyl , piperazinyl , pyrrolidinyl , dihydro pyridyl or a tetrahydro pyridyl which 1 or 2 is possible to have possessed substituent which is chosen from oxo , optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl , hydroxy , C_{₇₋₁₉}aralkyloxy -carbonyl and C_{₇₋₁₉}aralkyl respectively) agent ; which is stated

9) spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain which is shown with X and Y , -O- , -S- , -CO- , -SO- , -SO_₂- , -NR^⁸- (As for R^⁸ hydrogen atom , halogenation C_{₁₋₆}alkyl , halogenation which is possible to be done the C_{₁₋₆}alkyl -carbonyl , halogenation which is possible to be done C_{₁₋₆}alkyl sulfonyl which is possible to be done) and 1 through 3 which is chosen from

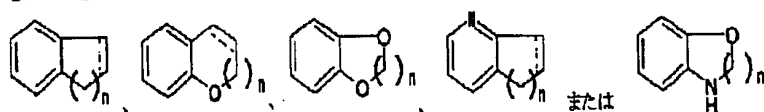
である前記 1)記載の剤;

10)X が $-\text{CONR}^{8c}-$ 、 $-\text{NR}^{8c}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{8c}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)である前記 1)記載の剤;

11)Y がハロゲン化されていてもよい 2 価の C_{1-6} 非環式炭化水素基である前記 1)記載の剤;

12)Ar が式

【化 30】



[式中、----- は単結合または二重結合を、n は 1 ないし 4 の整数を示す]で示される環である前記 1)記載の剤;

13) R^1 および R^2 が水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルであるか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子ともに 3 ないし 8 員含窒素複素環を形成する前記 1)記載の剤;

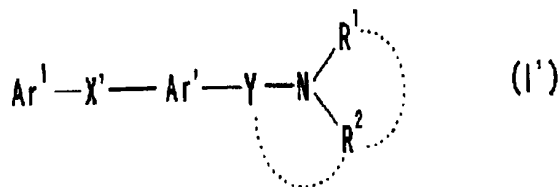
14)メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記 1)記載の剤;

15)肥満症の予防・治療剤である前記 1)記載の剤;16)摂食抑制剤である前記 1)記載の剤;

17)メラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、高血圧治療剤および動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも 1 種以上とを組み合わせる医薬;

18)式

【化 31】



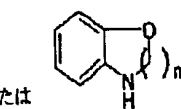
C_{1-6} acyclic hydrocarbon group of optionally substitutable bivalent the description above 1 which is a bivalent group which consists of) agent ; which is stated

10) X - $\text{CONR}^{8c}-$, $-\text{NR}^{8c}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{8c}-$ or $-\text{SO}_2\text{NR}^{8c}-$ description above 1 which is a (R^{8c} shows hydrogen atom or C_{1-6} alkyl .) agent ; which is stated

11) Y halogenation description above 1 which is a C_{1-6} acyclic hydrocarbon group of bivalent which is possible to be done) agent ; which is stated

12) Ar formula

[Chemical Formula 30]



Description above 1 which is a ring which is shown with [In Formula, as for ----- single bond or double bond , as for n integer of 1 to 4 it shows]) agent ; which is stated

13) It is a C_{1-6} alkyl $\text{R}^{1/2}$ and $\text{R}^{2/1}$ have been allowed to have possessed hydrogen atom or substituent , or both nitrogen atom where $\text{R}^{1/2}$ and $\text{R}^{2/1}$ are adjacent description above 1 which 3 or 8 -member nitrogen-containing heterocycle is formed) agent ; which is stated

14) Description above 1 which is a prevention and treatment agent of disorder which originates in melanin cohesion hormone) agent ; which is stated

15) Description above 1 which is a prevention and treatment agent of obesity) the description above 1 which is a agent ; 16) feeding deterrent which is stated) agent ; which is stated

17) pharmaceutical ; which becomes combining at least 1 kind which is chosen from melanin cohesion hormone antagonist and diabetes therapeutic agent , hypertension therapeutic agent and arteriosclerosis therapeutic agent

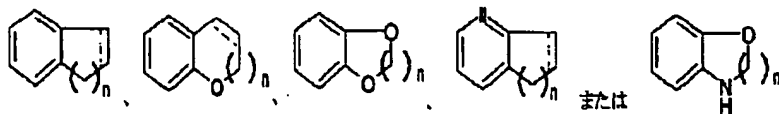
18) Formula

[Chemical Formula 31]

[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を; Ar' はそれぞれ置換基を有していてもよい式]

[In Formula, as for $\text{Ar}^{1</sup>1</sup>}$ optionally substituted ring condition basis; as for Ar' therespective optionally substituted system]

【化 32】

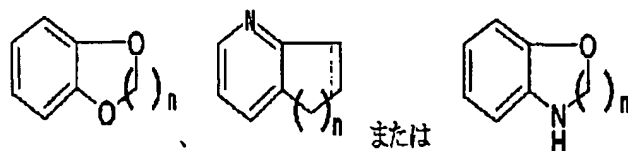


[Chemical Formula 32]

[式中、----- は単結合または二重結合を、n は 1 ないし 4 の整数を示す]で示される環を; X' は $-\text{CONR}^{8c}-$, $-\text{NR}^{8c}\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{8c}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す); Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、 X' が $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であるとき、 Ar' は、それぞれ置換基を有していてもよい

Ring which is shown with [In Formula, as for ----- single bond or double bond , as for n integer of 1 to 4 it shows]; as for X' ; $-\text{CONR}^{8c</sup>8c</sup>-$, $-\text{NR}^{8c</sup>8c</sup>\text{CO}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{8c</sup>8c</sup>-$ or $-\text{SO}^{₂}</sup>2</sup>\text{NR}^{8c</sup>8c</sup>-$ ($\text{R}^{8c</sup>8c</sup>}$ shows hydrogen atom or $\text{C}^{₁₋₆}</sup>1- 6</sup>alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; $\text{R}^{¹}</sup>1</sup> and $\text{R}^{²}</sup>2</sup> show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or $\text{R}^{¹}</sup>1</sup> and $\text{R}^{²}</sup>2</sup> both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , $\text{R}^{²}</sup>2</sup> with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . However, when X' ; $-\text{SO}^{₂}</sup>2</sup>\text{NH}-$ being, as for Ar' , respective optionally substituted$$$$$$

【化 33】



[Chemical Formula 33]

(式中の記号は前記と同意義を示す)で示される環であり; X' が $-\text{CONH}-$ 、かつ Ar' がベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンズオキサゾールまたはテトラヒドロベンズオキサゼピンのいずれかであるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよいビフェニルでない]で表される化合物(ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)またはその塩;

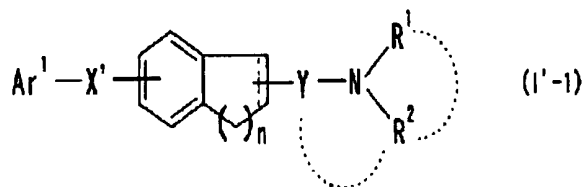
When; X' ; $-\text{CONH}-$, and Ar' is any of benzopyran , dihydro benzopyran , dihydro benzoxazine , dihydro benzoxazole or the tetrahydro benz oxazepine with ring which is shown with (symbol in Formula shows same meaning as description above.), $\text{Ar}^{¹}</sup>1</sup> is not the optionally substituted biphenyl] with compound (However, N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] - 4 -biphenyl] carboxamide are excluded) or its salt ; which is displayed$

19)式

19) Formula

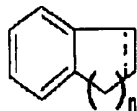
【化 34】

[Chemical Formula 34]



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を;-----は単結合または二重結合を;nは1ないし4の整数を;X'は-CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-または-CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す)を;Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを;R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

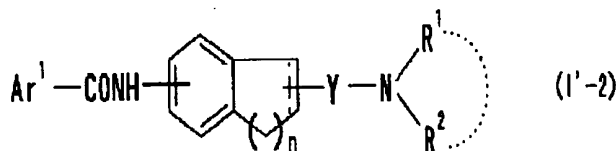
【化 35】



(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物(ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)またはその塩;

20)式

【化 36】



[式中、R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は前記 19)と同意義を示す。]で表される前記 19)記載の化合物;

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for ----- single bond or double bond ; as for n integer of 1 to 4 ; as for X' ; -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO- or -CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . In addition, formula]

[Chemical Formula 35]

As for ring which is displayed with (symbol in Formula shows same meaning as description above.), furthermore compound (However, N-[2-(N,N-dimethylamino) methyl-6-[tetralinyl]-4-biphenyl] carboxamide are excluded) or its salt ; which is displayed with optionally substituted]

20) Formula

[Chemical Formula 36]

Description above 19 which is displayed with [In Formula, R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . Other symbol description above 19) with show same meaning.] compound ; which is stated

21) Ar¹ が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R¹ および R² で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキルである前記 20) 記載の化合物;

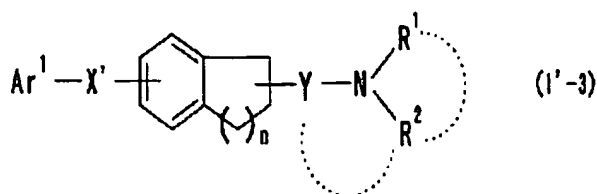
21) Ar¹ being optionally substituted aromatic group, description above 20 where optionally substituted hydrocarbon group which is shown with R¹ and R² is optionally substituted C₁₋₆ alkyl compound; which is stated

22) 式

22) Formula

【化 37】

[Chemical Formula 37]

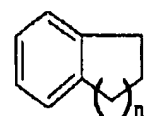


[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を; n は 1 ないし 4 の整数を; X' は -CONR^{8c}、-NR^{8c}CO- または -CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す) を; Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for n integer of 1 to 4; as for X' -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO- or -CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆ alkyl.); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. In addition, formula]

[Chemical Formula 38]

【化 38】



(n は前記と同意義を示す) で表される環は、さらに置換基を有していてもよい] で表される化合物 (ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く) またはその塩;

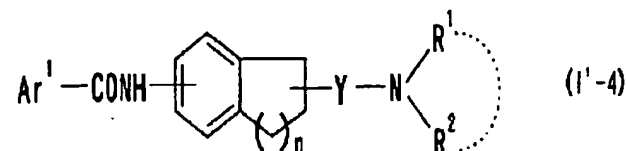
As for ring which is displayed with (n shows same meaning as description above.), furthermore compound (However, N-[2-(N,N-dimethylamino)methyl-6-tetralinyl]-4-biphenyl carboxamide are excluded) or its salt; which is displayed with optionally substituted]

23) 式

23) Formula

【化 39】

[Chemical Formula 39]



[式中、R¹ および R² は同一または異なって水素

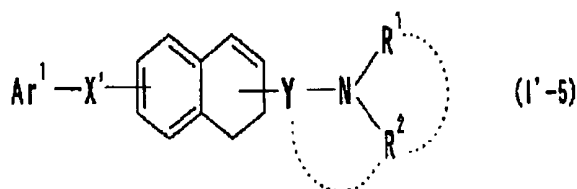
Description above 22 which is displayed with [In Formula,

原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は前記 22) と同意義を示す。] で表される前記 22) 記載の化合物;

24) Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである前記 23) 記載の化合物;

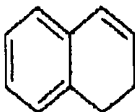
25) 式

【化 40】



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を; X' は $-CONR^{8c}-$, $-NR^{8c}CO-$ または $-CH=CH-CONR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す); Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

【化 41】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい] で表される化合物またはその塩;

26) 式

【化 42】

$R^{¹}$ and $R^{²}$ show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or $R^{¹}$ and $R^{²}$ both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. Other symbol description above 22) with show same meaning.] compound; which is stated

24) $Ar^{¹}$ being optionally substituted aromatic group, description above 23 where the optionally substituted hydrocarbon group which is shown with $R^{¹}$ and $R^{²}$ is optionally substituted $C_{₁₋₆}$ alkyl) the compound; which is stated

25) Formula

[Chemical Formula 40]

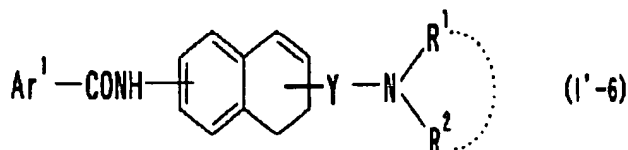
[In Formula, as for $Ar^{¹}$ optionally substituted ring condition basis; as for X' , $-CONR^{^{8c}}-$, $-NR^{^{8c}}CO-$ or $-CH=CH-CONR^{^{8c}}-$ ($R^{^{8c}}$ shows hydrogen atom or $C_{₁₋₆}$ alkyl.); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain; $R^{¹}$ and $R^{²}$ show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or $R^{¹}$ and $R^{²}$ both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, $R^{²}$ with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. In addition, formula]

[Chemical Formula 41]

So as for ring which is displayed, furthermore compound or its salt; which is displayed with optionally substituted]

26) Formula

[Chemical Formula 42]

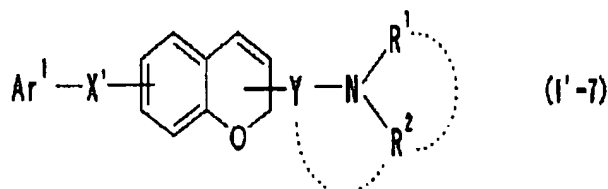


[式中、R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は前記 25) と同意義を示す。] で表される前記 25) 記載の化合物;

27) Ar¹ が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R¹ および R² で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキルである前記 26) 記載の化合物;

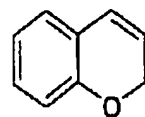
28) 式

【化 43】



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を; X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- または -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)を; Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

【化 44】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよ

Description above 25 which is displayed with [In Formula, R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. Other symbol description above 25) with show same meaning.] compound; which is stated

27) Ar¹ being optionally substituted aromatic group, description above 26 where the optionally substituted hydrocarbon group which is shown with R¹ and R² is optionally substituted C₁₋₆alkyl) the compound; which is stated

28) Formula

[Chemical Formula 43]

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X' -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- or -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl.); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent, or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle, R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle. In addition, formula]

[Chemical Formula 44]

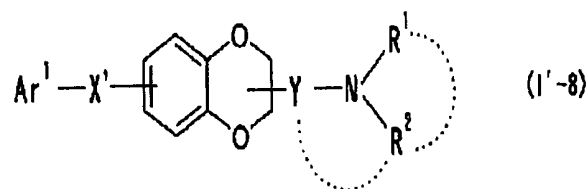
So as for ring which is displayed, furthermore optionally

い。

ただし、X' が -CONH- であるとき、Ar¹ は置換基を有していてもよい[ビフェニリルでない]で表される化合物またはその塩;

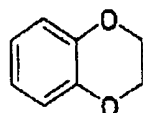
29) 式

【化 45】



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を; X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- または -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)を; Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを; R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

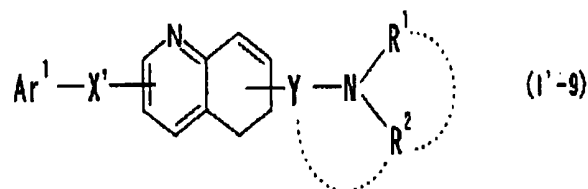
【化 46】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物またはその塩;

30) 式

【化 47】



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を; X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- または -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ ア

substituted .

However, when X' is -CONH- being, Ar¹ is not optionally substituted biphenyl with compound or its salt ; which is displayed

29) Formula

[Chemical Formula 45]

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X' -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- or -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . In addition, formula]

[Chemical Formula 46]

So as for ring which is displayed, furthermore compound or its salt ; which is displayed with optionally substituted]

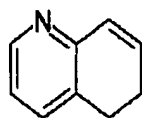
30) Formula

[Chemical Formula 47]

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X' -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- or -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . In addition, formula]

ルキルを示す)を;Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを;R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

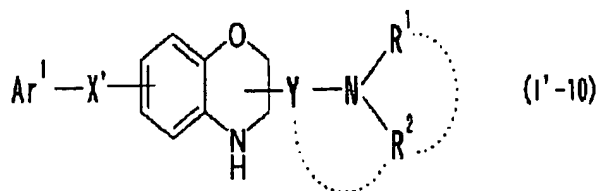
【化 48】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物またはその塩;

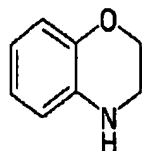
31)式

【化 49】



[式中、Ar¹ は置換基を有していてもよい環状基を;X' は -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- または -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)を;Y は主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサーを;R¹ および R² は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹ と R² とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R² は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式]

【化 50】



or-SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . In addition, formula]

[Chemical Formula 48]

So as for ring which is displayed, furthermore compound or its salt ; which is displayed with optionally substituted]

31) Formula

[Chemical Formula 49]

[In Formula, as for Ar¹ optionally substituted ring condition basis; as for X' -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- or-SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .); as for Y spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ; R¹ and R² show hydrocarbon group which is possible to have possessed identical or different hydrogen atom or substituent , or R¹ and R² both nitrogen atom which is adjacent are possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle , R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle . In addition, formula]

[Chemical Formula 50]

で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。

ただし、X'が-CONH-であるとき、Ar¹は置換基を有していてもよい[ビフェニリルでない]で表される化合物またはその塩;

32)前記 18)、19)、22)、25)、26)、28)、29)、30)または31)のいずれか1に記載の化合物を含有してなる医薬組成物;

33)前記 18)、19)、22)、25)、26)、28)、29)、30)または31)のいずれか1に記載の化合物のプロドラッグ;

34)N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-クロロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;

6-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド;

4'-クロロ-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒ

So as for ring which is displayed, furthermore optionally substituted .

However, when X' is -CONH- being, Ar¹ is not optionally substituted biphenyl] with compound or its salt ; which is displayed

32) Description above 18) 19) 22) 25) 26) 28) 29) 30) Or 31) Containing compound which is stated in any 1, pharmaceutical composition ; which becomes

33) Description above 18) 19) 22) 25) 26) 28) 29) 30) Or 31) prodrug ; of compound which is stated in any 1

34) N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetraariniro]] - (4' -methoxy biphenyl -4- yl) carboxamide ;

4' -fluoro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;

4' -fluoro -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;

4' -fluoro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;

(+)- 4' -fluoro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;

(-)- 4' -fluoro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;

4' -chloro -N- [3 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 2 H-chromene -7-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;

4' -fluoro -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;

N- [3 - [(dimethylamino) methyl] - 2 H-chromene -7-yl] - 4' -fluoro [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;

4' -chloro -N- [3 - [(dimethylamino) methyl] - 3 and 4 -dihydro -2H-chromene -7-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;

6 - (4 -methoxyphenyl) -N- [5 -methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide ;

4' -chloro -N- [7 - [(dimethylamino) methyl] - 5 and 6

ドロ-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキ
サミド;

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチ
ル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-3,6-ジヒドロ
-1(2H)-ピリジンカルボキサミド;N-[6-[(ジメチル
アミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-
フルオロフェニル)-1-ペリジンカルボキサミ
ド;4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメ
チル)-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピ
ペリジンカルボキサミド;4'-フルオロ-N-[6-[2-(1-
ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド;4'-クロロ
-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-
ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミ
ド;4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジ
ヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル][1,1'-ビ
フェニル]-4-カルボキシアミド;4-(4-メトキシフェ
ニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジ
ヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ペリジンカルボキシア
ミド;4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピ
ペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニ
ル]-1-ペリジンカルボキシアミド;4'-クロロ
-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド;4'-フル
オロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ
-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェ
ニル]-4-カルボキシアミド;4'-フルオロ-N-[5-メチル
-6-[(4-メチル-1-ペラジニル)メチル]-7,8-ジヒ
ドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキ
シアミド;4'-クロロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピ
ペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニ
ル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド;または
4-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-
ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニ
ル]-1-ペリジンカルボキシアミド;である前記
18)記載の化合物;などに関する。

[0008]

Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状
基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳
香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基など
が挙げられる。

ここで、「芳香族基」としては、例えば、単環式芳
香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基など
が挙げられる。

該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から
任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が
挙げられる。

該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン
環、5または6員芳香族複素環が挙げられる。

-dihydro-3-quinoliny] [1, 1'-biphenyl] - 4-carboxamide ;

4 - (4 -chlorophenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidiny] methyl) - 7 and
8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 3, 6 -dihydro -1 (2 H)
-pyridine carboxamide ;N- [6 - [(dimethylamino) methyl] -
7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 4 - (4 -fluorophenyl) - 1
-piperidine carboxamide ;4- (4 -methoxyphenyl) -N- [6 - (1
-pyrrolidiny] methyl) - 5 -methyl -7, 8-dihydro -2-
naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide ;4'-fluoro -N- [6 -
[2 - (1 -pyrrolidiny] ethyl) - 7 and 8 -dihydro -2-
naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;4'-chloro
-N- [6 - [2 - (1 -pyrrolidiny] ethyl) - 7 and 8 -dihydro -2-
naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide ;4'-chloro
-N- [2 - [(dimethylamino) methyl] - 3 and 4 -dihydro -2H-1,
4- benzoxazine -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide ;4-
(4 -methoxyphenyl) -N- [5 -methyl -6- (1 -pyrrolidiny]
methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1-piperidine
carboxy amide ;4- (4 -chlorophenyl) -N- [6 - [(4 -methyl -1-
piperaziny] methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1
-piperidine carboxy amide ;4'-chloro -N- [2 -
[(dimethylamino) methyl] - 1 H-indene -6-yl] [1, 1'
-biphenyl] - 4 -carboxy amide ;4'-fluoro -N- [2 - (1
-pyrrolidiny] methyl) - 3 and 4 -dihydro -2H-1, 4-
benzoxazine -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy
amide ;4'-fluoro -N- [5 -methyl -6- [(4 -methyl -1-
piperaziny] methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1,
1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide ;4'-chloro -N- [5 -methyl -6-
[(4 -methyl -1- piperaziny] methyl) - 7 and 8 -dihydro -2-
naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide ; or 4 - (4
-chlorophenyl) -N- [5 -methyl -6- [(4 -methyl -1-
piperaziny] methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1
-piperidine carboxy amide ; the description above 18 which is
it stated It regards compound ; etc.

[0008]

In "optionally substituted ring condition basis" which is
shown with Ar^¹ you can list aromatic group ,
nonaromatic ring hydrocarbon group , nonaromatic
heterocyclic group etc "cyclic group " as.

Here, you can list for example monocyclic aromatic group ,
condensed aromatic group , ring fusion aromatic group etc
"aromatic group " as.

As said monocyclic aromatic group , you can list univalent
group which it is possible excluding hydrogen atom of 1 of
option from monocyclic aromatic ring .

said "monocyclic aromatic ring " as, you can list for example
benzene ring , 5 or 6 members aromatic heterocycle .

【0009】

「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1~3 個)を含む 5 または 6 員芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

【0010】

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または 3-チエニル、2-,3-または 4-ピリジル、2-または 3-フリル、2-,4-または 5-チアゾリル、2-,4-または 5-オキサゾリル、1-3-または 4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-, 4-または 5-ピリミジニル、1-,2-または 3-ピロリル、1-,2-または 4-イミダゾリル、3-または 4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

【0011】

「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは 2 ないし 4 環式、さらに好ましくは 2 または 3 環式)芳香環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基を示す。

該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数 9 ないし 14 個の縮合多環式(2 または 3 環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

【0012】

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上(例えば、1~4 個)を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチア

【0009】

"5 or 6 members aromatic heterocycle " As, you can list nitrogen atom , sulfur atom and 5 or 6 members aromatic heterocycle etc which include heteroatom one or more (for example 1~3) which is chosen from oxygen atom other than for example carbon atom .

Concretely, you can list thiophene , furan , pyrrole , imidazole , pyrazole , thiazole , isothiazole , oxazole , isoxazole , pyridine , pyrazine , pyrimidine , pyridazine , 1, 2, 4- oxadiazole , 1, 3, 4- oxadiazole , 1, 2, 4- thiadiazole , 1, 3, 4- thiadiazole , furazan etc.

【0010】

As embodiment of "monocyclic aromatic group ", phenyl , 2- or you can list 3 -thienyl , 2- , 3- or 4 -pyridyl , 2- or 3 -furyl , 2- , 4- or 5 -thiazolyl , 2- , 4- or 5 -oxazolyl , 1- 3- or 4 -pyrazolyl , 2- pyrazinyl , 2- , 4- or 5 -pyrimidinyl , 1- , 2- or 3-pyrrolyl , 1- , 2- or 4 -imidazolyl , 3- or 4 -pyridazinyl , 3- isothiazolyl , 3- isooxazolyl , 1, 2, 4- oxadiazole -5-yl , 1, 2, 4- oxadiazole -3- yl etc.

【0011】

"condensed aromatic group " As, univalent group which it is possible excluding hydrogen atom of 1 of the option from condensed polycyclic (preferably 2 or 4 rings systems, furthermore preferably 2 or 3 cyclic) aromatic ring is shown.

said "condensed polycyclic aromatic ring " as, you can list condensed polycyclic aromatic hydrocarbon , condensed polycyclic aromatic heterocycle etc.

said "condensed polycyclic aromatic hydrocarbon " as, for example carbon number 9 or you can list 14 condensed polycyclic (2 or 3 cyclic) aromatic hydrocarbon (Such as example and naphthalene , indene , fluorene , anthracene) etc.

【0012】

said "condensed polycyclic aromatic heterocycle " as, condensed polycyclic aromatic heterocycle etc of 9 or 14 members and preferably 9 or 10 member who include one or more (for example 1~4) can list heteroatom which other than for example carbon atom is chosen from nitrogen atom , sulfur atom and oxygen atom .

As embodiment of said "condensed polycyclic aromatic heterocycle ", you can list benzofuran , benzimidazole , benzoxazole , benzothiazole , benzisothiazole , naphtho [2

ゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサナンテンなどが挙げられる。

[0013]

「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル;2-ナフチル;2-,3-,4-,5-または8-キノリル;1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル;1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル;1-,2-,4-または5-イソインドリル;1-,5-または6-フタラジニル;2-,3-または5-キノキサリニル;2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル;2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル;1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリル;1-,2-,3-または4-フルオレニル;チオキサナンテンなどが挙げられる。

[0014]

「環集芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレンなど)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフランおよびピロールから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

[0015]

「環集芳香族基」の具体例としては、2-,3-または4-ビフェニリル;3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(2-ベンズオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(3-インドリ

and 3-b] thiophene, isoquinoline, quinoline, indole, quinoxaline, phenanthridine, phenothiazine, phenoxazine, phthalazine, naphthyridine, quinazoline, cinnoline, carbazole, β -carboline, acridine, phenazine, phthalimide, thioxanthene etc.

[0013]

As embodiment of "condensed aromatic group", you can list 1-naphthyl; 2-naphthyl; 2-, 3-, 4-, 5- or 8-quinolyl; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl; 1-, 2-, 4- or 5-iso indolyl; 1-, 5- or 6-phthalazinyl; 2-, 3- or 5-quinoxaliny; 2-, 3-, 4-, 5- or 6-benzofuranyl; 2-, 4-, 5- or 6-benzo thiazolyl; 1-, 2-, 4-, 5- or 6-benzimidazolyl; 1-, 2-, 3- or 4-fluorenyl; thioxane thenyl etc.

[0014]

"ring fusion aromatic group", aromatic ring of 2 or more (preferably 2 or 3) being directly connected with the single bond, means basis which excludes hydrogen atom 1 of option from the aromatic ring assembly where number of connections which connect directly ring 1 is smaller than quantity of ring system.

As said aromatic ring assembly, for example carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 (Such as example and benzene, naphthalene) and 5 or 10-member 2 or 3 which are chosen from (preferably 5 or 6 members) aromatic heterocycle you can list the aromatic ring assembly etc which is formed with (preferably 2).

2 or 3 which are chosen from for example benzene, naphthalene, pyridine, pyrimidine, thiophene, furan, thiazole, isothiazole, oxazole, isoxazole, 1, 2, 4-oxadiazole, 1, 3, 4-oxadiazole, 1, 2, 4-thiadiazole, 1, 3, 4-thiadiazole, quinoline, isoquinoline, indole, benzothiophene, benzoxazole, benzothiazole, benzofuran and pyrrole as example where aromatic ring assembly is desirable, you can list aromatic ring assembly where consists of aromatic ring.

[0015]

As embodiment of "ring fusion aromatic group", 2-, 3- or 4-biphenyl; 3-(1-naphthyl)-1, 2 and 4-oxadiazole-5-yl; 3-(2-naphthyl)-1, 2 and 4-oxadiazole-5-yl; 3-(2-benzofuranyl)-1, 2 and 4-oxadiazole-5-yl; 3-phenyl-1, 2, 4-oxadiazole-5-yl; 3-(2-benz oxazolyl)-1, 2 and 4-oxadiazole-5-yl; 3-(3-indolyl)-1, 2 and 4-oxadiazole-5-yl; 3-(2-indolyl)-1 and 2, 4-oxadiazole-5-yl; 4-phenyl

ル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;3-(2-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;4-フェニルチアゾール-2-イル;4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル;4-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル;5-フェニル-イソチアゾール-4-イル;5-フェニルオキサゾール-2-イル;4-(2-チエニル)フェニル;4-(3-チエニル)フェニル;3-(3-ピリジル)フェニル;4-(3-ピリジル)フェニル;6-フェニル-3-ピリジル;5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル;4-(2-ナフチル)フェニル;4-(2-ベンゾフラニル)フェニル;4,4'-テルフェニル;5-フェニル-2-ピリジル;2-フェニル-5-ピリミジニル;4-(4-ピリジル)フェニル;2-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル;2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾール-5-イル;3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル;5-フェニル-2-フリル;4-(2-フリル)フェニル;3-(4-ピリジル)ピロリルなどが挙げられる。

【0016】

前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基(好ましくはフェニルなど)」、「炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が 2 または 3 個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基(好ましくは 2-,3-または 4-ピフェニル;4,4'-テルフェニルなど)」および「炭素数 6 ないし 14 の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と 5 ないし 10 員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子 1 個を除いた基(好ましくは 6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジルなど)」が好ましい。

【0017】

「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。

ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

C_{3-8} シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。

前記した「非芳香族環状炭化水素基」のなかでも、 C_{3-8} シクロアルキルが好ましく、とりわけシクロヘキシルが好ましい。

【0018】

thiazole -2- yl ;4- you can list (2 -benzofuranyl) thiazole -2- yl ;4- phenyl -1, 3- oxazole -5-yl ;5-phenyl -isothiazole -4- yl ;5-phenyl oxazole -2- yl ;4- (2 -thienyl) phenyl ;4- (3 -thienyl) phenyl ;3- (3 -pyridyl) phenyl ;4- (3 -pyridyl) phenyl ;6-phenyl -3- pyridyl ;5-phenyl -1, 3, 4- oxadiazole -2- yl ;4- (2 -naphthyl) phenyl ;4- (2 -benzofuranyl) phenyl ;4, 4'-terphenyl ;5-phenyl -2- pyridyl ;2- phenyl -5-pyrimidinyl ;4- (4 -pyridyl) phenyl ;2- phenyl -1, 3- oxazole -5-yl ;2, 4- biphenyl -1, 3- oxazole -5-yl ;3- phenyl -isoxazole -5-yl ;5-phenyl -2- furil ;4- (2 -furil) phenyl ;3- (4 -pyridyl) pyrrolyl etc.

【0016】

Before, "carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon basis of 14 (Such as preferably phenyl) ", "carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 2 or 3 basis which excludes hydrogen atom 1 of option from aromatic ring assembly which is connected directly with single bond (preferably 2- , 3- or such as 4 -biphenyl ;4, 4'-terphenyl) " and "carbon number 6 or monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon of 14 and basis which excludes hydrogen atom 1 of option from aromatic ring assembly which 5 or 10 -member aromatic heterocycle connect directly with single bond (Such as preferably 6-phenyl -3- pyridyl , 5-phenyl -2- pyridyl) " is desirable even in "aromatic group " which was inscribed.

【0017】

"nonaromatic ring hydrocarbon group " As, you can list for example C_{3-8} cycloalkyl , C_{3-8} cycloalkenyl etc.

Here, you can list cyclopropyl , cyclobutyl , cyclopentyl , cyclohexyl , cycloheptyl , cyclooctyl etc as embodiment of C_{3-8} cycloalkyl .

As embodiment of C_{3-8} cycloalkenyl , you can list cyclopropenyl , cyclo butenyl , cyclopentenyl , cyclohexenyl , cyclo heptenyl , cyclo octenyl etc.

Before, C_{3-8} cycloalkyl is desirable even in "nonaromatic ring hydrocarbon group " which was inscribed, the cyclohexyl is desirable especially.

【0018】

「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。

該「単環式非芳香族複素環基」としては、単環式非芳香族複素環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基が挙げられる。

該「単環式非芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1~3 個)を含む 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサメチレンイミンなどが挙げられる。

「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、縮合多環式(好ましくは 2 ないし 4 環式、さらに好ましくは 2 または 3 環式)非芳香族複素環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基を示す。

該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個以上(例えば、1~4 個)を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイソチアゾール、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテンなどが挙げられる。

前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基(好ましくはピペリジニル;ピペラジニル;ピロリジニル;ジヒドロピリジニル;テトラヒドロピリジニルなど)」が好まし

"nonaromatic heterocyclic group " As, you can list for example monocyclic nonaromatic heterocyclic group , condensed polycyclic nonaromatic heterocyclic group etc.

said "monocyclic nonaromatic heterocyclic group " as, you can list univalent group which it is possible excluding hydrogen atom of 1 of option from monocyclic nonaromatic heterocycle .

said "monocyclic nonaromatic heterocycle " as, nitrogen atom , sulfur atom and you can list 5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocycle etc which includes heteroatom one or more (for example 1~3) which is chosen from oxygen atom otherthan for example carbon atom .

Concretely, you can list tetrahydrothiophene , tetrahydrofuran , pyrrolidine , imidazoline , imidazolidine , pyrazoline , pyrazolidine , tetrahydro thiazole , tetrahydro isothiazole , tetrahydro oxazole , tetrahydro isoxazole , piperidine , tetrahydropyridine , dihydropyridine , piperazine , morpholine , thiomorpholine , tetrahydro pyrimidine , tetrahydro pyridazine , hexamethylene imine etc.

"condensed polycyclic nonaromatic heterocyclic group " As, univalent group which it is possible excluding hydrogen atom of 1 of the option from condensed polycyclic (preferably 2 or 4 rings systems, furthermore preferably 2 or 3 cyclic) nonaromatic heterocycle is shown.

said "condensed polycyclic nonaromatic heterocycle " as, condensed polycyclic nonaromatic heterocycle etc of 9 or 14 members and preferably 9 or 10 memberwho include one or more (for example 1~4) can list heteroatom which other than for example carbon atom is chosen from nitrogen atom , sulfur atom and oxygen atom .

Concretely, you can list dihydro benzofuran , dihydro benzimidazole , dihydro benzoxazole , dihydro benzothiazole , dihydro benzisothiazole , dihydro naphtho [2 and 3 -b] thiophene , tetrahydroisoquinoline , tetrahydroquinoline , indoline , isoindoline , tetrahydro quinoxaline , tetrahydro phenanthridine , hexahydro phenothiazine , hexahydro phenoxazine , tetrahydro phthalazine , tetrahydro naphthyridine , tetrahydro quinazoline , tetrahydro cinnoline , tetrahydro carbazole , tetrahydro -;be -carboline , tetrahydro acridine , tetrahydro phenazine , tetrahydro thioxanthene etc.

Before, "5 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocyclic group (Such as preferably bipyridinyl ;piperazinyl ;pyrrolidinyl ;dihydro pyridyl ;tetrahydro pyridyl) " is desirable even in

い。

【0019】

Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、

例えばオキシ、

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、

ニトロ、

シアノ、

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、

ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル、カルボキシ-C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆ アルキル、C₆₋₁₄ アリールオキシ-C₁₋₆ アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C₁₋₆ アルキル-C₆₋₁₄ アリール-C₂₋₆ アルケニル(例、メチルフェニルエチニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル、アミノ、アミノ-C₁₋₆ アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ-C₁₋₆ アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ-C₁₋₆ アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、芳香族複素環-C₁₋₆ アルコキシなどが挙げられる。

Ar¹ で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよい。

"nonaromatic heterocyclic group " which was inscribed.

[0019]

In "optionally substituted ring condition basis" which is shown with Ar^¹ "substituent " as,

for example oxo ,

halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine),

C_{_{1- 3}}alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy , ethylene dioxy),

nitro ,

cyano ,

halogenation C_{_{1- 6}}alkyl , which is possible to be done

hydroxy -C_{_{1- 6}}alkyl , carboxy -C_{_{1- 6}}alkyl , C_{_{1- 6}}alkoxy -carbonyl -C_{_{1- 6}}alkyl , C_{₆₋₁₄}aryloxy -C_{_{1- 6}}alkyl (Such as example and phenoxy methyl), C_{_{1- 6}}alkyl -C_{₆₋₁₄}aryl -C_{_{2- 6}}alkenyl (Such as example and methylphenyl ethenyl), C_{_{3- 6}}cycloalkyl , halogenation which halogenation is possible to be done C_{_{1- 6}}alkoxy , halogenation which is possible to be done C_{_{1- 6}}alkyl thio , optionally substituted C_{₇₋₁₉}aralkyl , hydroxy , optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryloxy , optionally substituted C_{₇₋₁₉}aralkyloxy , optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl -carbamoyle , amino , amino -C_{_{1- 6}}alkyl which is possible to be done (Such as example and aminomethyl , aminoethyl , aminopropyl , amino butyl), mono C_{_{1- 6}}alkyl amino (Such as example and methylamino , ethylamino , propyl amino , isopropyl amino , butyl amino), di- C_{_{1- 6}}alkyl amino (Such as example and dimethylamino , diethyl amino , dipropyl amino , dibutyl amino , ethyl methylamino), mono C_{_{1- 6}}alkyl amino -C_{_{1- 6}}alkyl (Such as example and methylamino methyl , ethylamino methyl , propyl aminomethyl , isopropyl aminoethyl , butyl aminoethyl), the di- C_{_{1- 6}}alkyl amino -C_{_{1- 6}}alkyl (Such as example and dimethylamino methyl , diethyl aminomethyl , dipropyl aminomethyl , diisopropyl aminoethyl , dibutyl aminoethyl), you can list optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino , optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group , acyl , acyl amino , acyloxy , aromatic heterocycle - C_{_{1- 6}}alkoxy etc.

Above-mentioned substituent , 1 to 5 , preferably 1 through 3 it is possible to the substitutable position of cyclic group to have possessed "cyclic group " which is shown with the

は 1 ないし 3 個有していてもよい。

また、置換基数が 2 個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0020】

また、Ar¹ で示される「環状基」が非芳香族環状炭化水素基あるいは非芳香族複素環基である場合、該「環状基」は、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール、置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基などを置換基として有していてもよい。

ここで、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール」および「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」としては、後述の「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示するものが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 3 個である。

また、置換基数が 2 個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0021】

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₆ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。

具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル」、「カルボキシ-C₁₋₆ アルキル」および「C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆ アルキル」において、C₁₋₆ アルキルとしては、前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル」における C₁₋₆ アルキルが挙げられる。

また、「C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆ アルキル」における C₁₋₆ アルコキシとしては、例えばメキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなどが挙げられる。

Ar¹。

In addition, when number of substituents is 2 or more, each substituent may be being the same, differing.

【0020】

In addition, when "cyclic group" which is shown with Ar¹ is nonaromatic ring hydrocarbon group or nonaromatic heterocyclic group, optionally substituted C₆₋₁₄ aryl, optionally substituted 5 or 10-member heteroaromatic group etc it is possible to have possessed said "cyclic group", as substituent.

Here, in later mentioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino", "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl" and "optionally substituted 5 or 10-member heteroaromatic group" as, you can list those which it illustrates "substituent" as.

number of substituents is for example 1 through 3.

In addition, when number of substituents is 2 or more, each substituent may be being the same, differing.

【0021】

Description above "halogenation C₁₋₆ alkyl" which is possible to be done" as, for example 1 to 5, you can list C₁₋₆ alkyl (Such as example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl) the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine).

As embodiment, you can list methyl, chloromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, trifluoromethyl, ethyl, 2-bromoethyl, 2, 2, 2-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, propyl, 3, 3, 3-trifluoropropyl, isopropyl, butyl, 4, 4, 4-trifluorobutyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 5, 5, 5-trifluoropentyl, hexyl, 6, 6, 6-trifluorohexyl etc.

In description above "hydroxy -C₁₋₆ alkyl", "carboxy -C₁₋₆ alkyl" and "C₁₋₆ alkoxy-carbonyl -C₁₋₆ alkyl", as C₁₋₆ alkyl, you can list the C₁₋₆ alkyl in aforementioned "halogenation C₁₋₆ alkyl which is possible to be done".

In addition, you can list for example methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy etc as C₁₋₆ alkoxy in "C₁₋₆ alkoxy-carbonyl -C₁₋₆ alkyl".

【0022】

前記「ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₃₋₆ シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。

具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

【0023】

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₆ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0024】

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₆ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【0025】

前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「C₇₋₁₉ アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。

【0022】

Description above "halogenation C_{₃₋₆}

As embodiment, you can list cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 4, 4- dichloro cyclohexyl, 2, 2, 3, 3- tetrafluoro cyclopentyl, 4- chloro cyclohexyl etc.

【0023】

Description above "halogenation C_{_{1- 6}}

As embodiment, you can list for example methoxy, difluoro methoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, 2, 2, 2- trifluoro ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, 4, 4, 4- trifluoro butoxy, isobutoxy, s -butoxy, pentyloxy, hexyloxy etc.

【0024】

Description above "halogenation C_{_{1- 6}}

As embodiment, you can list for example methylthio, difluoromethyl thio, trifluoromethyl thio, ethyl thio, propyl thio, isopropyl thio, butyl thio, 4, 4, 4- trifluoro butyl thio, pentyl thio, hexylthio etc.

【0025】

In aforementioned "optionally substituted C_{₇₋₁₉}

なかでもベンジルなどが好ましい。

【0026】

前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」としては、

例えば、

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、

ニトロ、

シアノ、

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、

ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル、

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、

ヒドロキシ、

アミノ、

モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、

ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、

アミノ-C₁₋₆ アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、

モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ-C₁₋₆ アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ-C₁₋₆ アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、

benzyl etc is desirable even among them.

【0026】

In aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl ", "substituent " as,

for example

halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine),

C₁₋₃ alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy , ethylene dioxy),

nitro ,

cyano ,

halogenation C₁₋₆ alkyl , which is possible to be done

halogenation C₃₋₆ cycloalkyl , which is possible to be done

halogenation C₁₋₆ alkoxy , which is possible to be done

halogenation C₁₋₆ alkyl thio , which is possible to be done

hydroxy ,

amino ,

mono C₁₋₆ alkyl amino (Such as example and methylamino , ethylamino , propyl amino , isopropyl amino , butyl amino),

di- C₁₋₆ alkyl amino (Such as example and dimethylamino , diethyl amino , dipropyl amino , dibutyl amino , ethyl methylamino),

amino -C₁₋₆ alkyl (Such as example and aminomethyl , aminoethyl , aminopropyl , amino butyl),

mono C₁₋₆ alkyl amino -C₁₋₆ alkyl (Such as example and methylamino methyl , ethylamino methyl , propyl aminomethyl , isopropyl aminoethyl , butyl aminoethyl), di- C₁₋₆ alkyl amino -C₁₋₆ alkyl (Such as example and dimethylamino methyl , diethyl aminomethyl , dipropyl aminomethyl , diisopropyl aminoethyl , dibutyl aminoethyl), C₁₋₆ alkyl -carbonyl , C₁₋₆ alkoxy -carbonyl which formyl , carboxy , carbamoyl , thio carbamoyl , halogenation is possible to be done (Such as example and methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl , propoxy carbonyl , t-butoxy carbonyl), mono C₁₋₆ alkyl -carbamoyl (Such as example and methyl carbamoyl , ethyl carbamoyl), di- C₁₋₆ alkyl -carbamoyl (Such as example and dimethyl carbamoyl , diethyl carbamoyl , ethyl methyl

ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0027】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0028】

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

【0029】

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ

carbamoyl), C_{1-6} alkyl sulfonyl, formyl amino, halogenation which halogenation is possible to be done C_{1-6} alkyl -carboxamide, C_{1-6} alkoxy -carboxamide which is possible to be done (Such as example and methoxy carboxamide, ethoxy carboxamide, propoxy carboxamide, butoxy carboxamide), the C_{1-6} alkyl sulfonyl amino (Such as example and methyl sulfonyl amino, ethyl sulfonyl amino), C_{1-6} alkyl -carbonyl oxy (Such as example and acetoxyl, propanoyl oxy), C_{1-6} alkoxy -carbonyl oxy (Such as example and methoxycarbonyl oxy, ethoxy carbonyl oxy, propoxy carbonyl oxy, butoxy carbonyl oxy), mono C_{1-6} alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and methyl carbamoyl oxy, ethyl carbamoyl oxy), you can list the di- C_{1-6} alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and dimethyl carbamoyl oxy, diethyl carbamoyl oxy) etc.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

【0027】

Here, in respective aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{1-6} alkyl which is possible to be done", "halogenation C_{3-6} cycloalkyl which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkyl thio which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

【0028】

Description above "halogenation C_{1-6} alkyl -carbonyl which is possible to be done" as, for example 1 to 5, you can list C_{1-6} alkyl -carbonyl (Such as example and acetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl, hexanoyl) etc the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine).

As embodiment, you can list for example acetyl, monochloroacetyl, trifluoroacetyl, trichloroacetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl, hexanoyl etc.

【0029】

Description above "halogenation C_{1-6} alkyl sulfonyl which is possible to be done" as, for example 1 to 5, you can list C_{1-6} alkyl sulfonyl (Such as

素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

[0030]

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。

具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

[0031]

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

[0032]

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「 C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラ

example and methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl, isopropyl sulfonyl, butyl sulfonyl, s-butyl sulfonyl, t-butyl sulfonyl) etc the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine).

As embodiment, you can list for example methyl sulfonyl, difluoromethyl sulfonyl, trifluoromethyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl, isopropyl sulfonyl, butyl sulfonyl, 4, 4, 4- trifluoro butyl sulfonyl, pentyl sulfonyl, hexyl sulfonyl etc.

[0030]

Description above "halogenation C_{1-6} alkyl-carboxamide which is possible to be done" as, for example 1 to 5, you can list C_{1-6} alkyl-carboxamide (Such as example and acetamide, propane amide, butane amide) etc the preferably 1 through 3 has been allowed to have possessed halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine).

As embodiment, you can list for example acetamide, trifluoro acetamide, propane amide, butane amide etc.

[0031]

In aforementioned "optionally substituted C_{6-14} aryloxy", you can list for example phenyl oxy, 1-naphthyl oxy, 2-naphthyl oxy etc " C_{6-14} aryloxy" as.

In aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyloxy", you can list for example benzyloxy, phenethyl oxy, diphenylmethyl oxy, triphenyl methyl oxy, 1-naphthyl methyl oxy, 2-naphthyl methyl oxy, 2,2-biphenyl ethyl oxy, 3-phenyl propyl oxy, 4-phenyl butyl oxy, 5-phenyl pentyloxy etc " C_{7-19} aralkyloxy" as.

[0032]

In aforementioned "optionally substituted C_{6-14} aryl-carbamoyl", you can list for example phenyl carbamoyl, 1-naphthyl carbamoyl, 2-naphthyl carbamoyl etc " C_{6-14} aryl-carbamoyl" as.

said "optionally substituted C_{6-14} aryloxy", "optionally substituted C_{7-19} aralkyloxy", in "optionally substituted C_{6-14} aryl-carbamoyl", in aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyl", "substituent" as, it can use those

ルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0033]

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「5 ないし 7 員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。

該「5 ないし 7 員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。

該「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基、5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基(例、ピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジルなど)などが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0034]

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

[0035]

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」における「 C_{6-14} アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-ア

which it illustrated "substituent " as.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

In addition, when number of substituents is 2 or more , each substituent may be being thesame, differing.

[0033]

In aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino ", you can list for example morpholino , thiomorpholino , piperazine -1- yl , piperidino , pyrrolidine -1- yl etc "5 to 7 member saturated ring amino " as.

benzene ring it is possible to condense said "5 to 7 member saturated ring amino ".

In said "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino ", C_{1-6}/alkyl , halogenation which for example oxo , halogenation is possible to be done the C_{1-6}/alkyl -carbonyl , halogenation which is possible to be done C_{1-6}/alkyl sulfonyl , optionally substituted C_{6-14}/aryl , optionally substituted $C_{7-19}/\text{aralkyl}$, optionally substituted C_{6-14}/aryl -carbonyl , optionally substituted 5 which is possible to be done or 10 -member heteroaromatic group , 5 or 8 -member you can list monocyclic nonaromatic heterocyclic group (Such as example and piperidino , piperazinyl , pyrrolidinyl , dihydro pyridyl) etc "substituent " as.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

In addition, when number of substituents is 2 or more , each substituent may be being thesame, differing.

[0034]

Here, in respective aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{1-6}/alkyl which is possible to be done", "optionally substituted $C_{7-19}/\text{aralkyl}$ " as, it can use thosewhich it illustrated "substituent " as.

"halogenation C_{1-6}/alkyl -carbonyl which is possible to be done" "halogenation C_{1-6}/alkyl sulfonyl which is possible to be done" As, in aforementioned "optionally substituted $C_{7-19}/\text{aralkyl}$ ", it can use those which itillustrated "substituent " as.

[0035]

In "optionally substituted C_{6-14}/aryl ", you can list for example phenyl , 1- naphthyl , 2- naphthyl , 2- indenyl , 2- anthryl etc " C_{6-14}/aryl " as.

ンスリルなどが挙げられる。

なかでも、フェニルなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0036]

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」における「C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0037]

「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」における「5 ないし 10 員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、好ましくは、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の(単環式または 2 環式)芳香族複素環基が挙げられる。

具体的には、例えば、2-または 3-チエニル;2-,3-または 4-ピリジル;2-または 3-フリル;2-,4-または 5-チアゾリル;2-,4-または 5-オキサゾリル;1-,3-または 4-ピラゾリル;2-ピラジニル;2-,4-または 5-ピリミジニル;1-,2-または 3-ピロリル;1-,2-または 4-イミダゾリル;3-または 4-ピリダジニル;3-イソチアゾリル;3-イソオキサゾリル;1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;1,2,4-オキサジアゾール-3-イル;2-,3-,4-,5-または 8-キノリル;1-,3-,4-,5-,6-,7-または 8-イソキノリル;1-,2-,3-,4-,5-,6-または 7-インドリル;1-,2-,4-または 5-イソインドリル;1-,5-または 6-フタラジニル;2-,3-または 5-キノキサリニル;2-,3-,4-,5-または 6-ベンゾフラニル;2-,4-,5-または 6-ベンゾチアゾリル;1-,2-,4-,5-または 6-ベン

zenyl etc is desirable even among them.

In said "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl", in aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl", "substituent" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0036]

In "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl-carbonyl", you can list for example benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl etc "C₆₋₁₄ aryl-carbonyl" as.

In said "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl-carbonyl", in aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl", "substituent" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0037]

In "optionally substituted 5 or 10-member heteroaromatic group", 1 or 2 kind which other than for example carbon atom is chosen from the nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom "5 or 10-member heteroaromatic group" as, 5 or 10-member where preferably, 1 to 4 includes the heteroatom you can list (monocyclic or 2 rings systems) heteroaromatic group.

Concrete, for example 2- or 3-thienyl; 2-, 3- or 4-pyridyl; 2- or 3-furyl; 2-, 4- or 5-thiazolyl; 2-, 4- or 5-oxazolyl; 1-, 3- or 4-pyrazolyl; 2-pyrazinyl; 2-, 4- or 5-pyrimidinyl; 1-, 2- or 3-pyrrolyl; 1-, 2- or 4-imidazolyl; 3- or 4-pyridazinyl; 3-isothiazolyl; 3-isooxazolyl; 1, 2, 4-oxadiazole-5-yl; 1, 2, 4-oxadiazole-3-yl; 2-, 3-, 4-, 5- or 8-quinolyl; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl; 1-, 2-, 4- or 5-isoindolyl; 1-, 5-* you can list 6-phthalazinyl; 2-, 3- or 5-quinoxaliny; 2-, 3-, 4-, 5- or 6-benzofuranyl; 2-, 4-, 5- or 6-benzothiazolyl; 1-, 2-, 4-, 5- or 6-benzimidazolyl etc.

ズイミダゾリルなどが挙げられる。

【0038】

該「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ- C_{1-6} アルキル(例、フェキシメチルなど)、 C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、5 ないし 7 員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0039】

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0038】

In said "optionally substituted 5 or 10 -member heteroaromatic group ", for example halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine), C_{1-3} alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy , ethylene dioxy), C_{1-6} alkyl , C_{6-14} aryloxy - C_{1-6} alkyl which nitro , cyano , halogenation is possible to be done (Such as example and phenoxy methyl), C_{1-6} alkyl - C_{6-14} aryl - C_{2-6} alkenyl (Such as example and methylphenyl ethenyl), C_{3-6} cycloalkyl , halogenation which halogenation is possible to be done C_{1-6} alkoxy , halogenation which is possible to be done C_{1-6} alkyl thio , optionally substituted C_{7-19} aralkyl , hydroxy , optionally substituted C_{6-14} aryloxy , optionally substituted C_{7-19} aralkyloxy , amino , amino - C_{1-6} alkyl which is possible to be done (Such as example and aminomethyl , aminoethyl , aminopropyl , amino butyl), mono C_{1-6} alkyl amino (Such as example and methylamino , ethylamino , propyl amino , isopropyl amino , butyl amino), di- C_{1-6} alkyl amino (Such as example and dimethylamino , diethyl amino , dipropyl amino , dibutyl amino , ethyl methylamino), mono C_{1-6} alkyl amino - C_{1-6} alkyl (Such as example and methylamino methyl , ethylamino methyl , propyl aminomethyl , isopropyl aminoethyl , butyl aminoethyl), di- C_{1-6} alkyl amino - C_{1-6} alkyl (Such as example and dimethylamino methyl , diethyl aminomethyl , dipropyl aminomethyl , diisopropyl aminoethyl , dibutyl aminoethyl), you can list 5 to 7 member saturated ring amino , acyl , acyl amino , acyloxy etc "substituent " as.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same,differing.

【0039】

Here, in respective aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{1-6} alkyl which is possible to be done", "halogenation C_{3-6} cycloalkyl which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkyl thio which is possible to be done", "optionally substituted C_{7-19} aralkyl ", "optionally substituted C_{6-14} aryloxy ", "optionally substituted C_{7-19} aralkyloxy "as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」に関し、「5ないし7員飽和環状アミノ」として例示したものが用いられる。

[0040]

前記「アシル」としては、例えば、式 $-\text{CO}-\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{PO}(-\text{OR}^3)-\text{OR}^4$ または $-\text{PO}_2-\text{R}^{3a}$ [式中、 R^3 は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基; R^{3a} は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基; R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示し; R^3 と R^4 とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表されるアシルなどが挙げられる。

[0041]

R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど)などが挙げられる。

このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

- a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど);
- b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど);
- c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど);
- d) C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 C_{3-6} シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい;
- e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル;

illustrated "substituent" as.

"5 to 7 member saturated ring amino" As, it regards "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino" which is a "substituent" in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", it can use those which it illustrated "5 to 7 member saturated ring amino" as.

[0040]

Description above "acyl" as, for example system: $-\text{CO}-\text{R}^{³}$, $-\text{CO}-\text{OR}^{³}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{³}\text{R}^{⁴}$, $-\text{cs}$ $-\text{NR}^{³}\text{R}^{⁴}$, $-\text{SO}^{₂}-\text{R}^{^{3a}}$, $-\text{SO}-\text{R}^{^{3a}}$, $-\text{PO}(-\text{OR}^{³})-\text{OR}^{⁴}$ or $-\text{PO}^{₂}-\text{R}^{^{3a}}$ you can list acyl etc which is displayed with {In Formula, as for $\text{R}^{³}$ as for (i) hydrogen atom, (ii) optionally substituted hydrocarbon group, or (iii) optionally substituted heterocyclic group; $\text{R}^{^{3a}}$ as for (i) optionally substituted hydrocarbon group, or (ii) optionally substituted heterocyclic group; $\text{R}^{⁴}$ it shows hydrogen atom or the $\text{C}^{₁₋₆}$ alkyl and; $\text{R}^{³}$ and $\text{R}^{⁴}$ with nitrogen atom which is adjacent it is possible to form optionally substituted nitrogen-containing heterocycle }.

[0041]

In "optionally substituted hydrocarbon group" which is shown with $\text{R}^{³}$ or $\text{R}^{^{3a}}$ you can list the for example linear or cyclic hydrocarbon group (Such as example and alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl) etc "hydrocarbon group" as.

Like inside and below this carbon number 1 through 19 linear or cyclic hydrocarbon group etc is desirable.

- a) $\text{C}^{₁₋₆}$ alkyl (Such as for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl);
- b) $\text{C}^{₂₋₆}$ alkenyl (Such as for example vinyl, allyl, isopropenyl, 2-butenyl);
- c) $\text{C}^{₂₋₆}$ alkynyl (Such as for example ethynyl, propargyl, 2-butylnyl);
- d) $\text{C}^{₃₋₆}$ cycloalkyl (Such as for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl), benzene ring of 1 it is possible to condense said $\text{C}^{₃₋₆}$ cycloalkyl ;;
- e) $\text{C}^{₆₋₁₄}$ aryl (Such as for example phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-indenyl, 2-anthryl), preferably phenyl;

f) C₇₋₁₉ アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

「炭化水素基」は、好ましくは C₁₋₆ アルキル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₉ アラルキルなどである。

【0042】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、

例えば、

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、

ニトロ、

シアノ、

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、

ヒドロキシ、

アミノ、

モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、

ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、

ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有し

f) C₇₋₁₉ aralkyl (Such as for example benzyl, phenethyl, diphenylmethyl, triphenyl methyl, 1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl, 2,2-biphenyl ethyl, 3-phenyl propyl, 4-phenyl butyl, 5-phenyl pentyl), preferably benzyl.

"hydrocarbon group" is preferably C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₁₉ aralkyl etc.

[0042]

In "optionally substituted hydrocarbon group", "substituent" as,

for example

halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine),

C₁₋₃ alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy, ethylene dioxy),

nitro,

cyano,

halogenation C₁₋₆ alkoxy, which is possible to be done

halogenation C₁₋₆ alkyl thio, which is possible to be done

hydroxy,

amino,

mono C₁₋₆ alkyl amino (Such as example and methylamino, ethylamino, propyl amino, isopropyl amino, butyl amino),

di-C₁₋₆ alkyl amino (Such as example and dimethylamino, diethyl amino, dipropyl amino, dibutyl amino, ethyl methylamino),

C₁₋₆ alkyl -carbonyl, C₁₋₆ alkoxy -carbonyl which formyl, carboxy, carbamoyl, thio carbamoyl, halogenation is possible to be done (Such as example and methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, t-butoxy carbonyl), optionally substituted 5 or 10-member heteroaromatic group, optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl, optionally substituted C₆₋₁₄ aryloxy -carbonyl, optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyloxy -carbonyl, optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl, mono C₁₋₆ alkyl -carbamoyl (Such as example and methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl), di-C₁₋₆ alkyl -carbamoyl (Such as example and dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl, ethyl methyl carbamoyl), C₁₋₆ alkyl sulfonyl, optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl, formyl amino, C₁₋

ていてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0043]

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

[0044]

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」における「 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

[0045]

6</sub>alkyl -carbonyl oxy which optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbamoyl , optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbamoyl , halogenation is possible to bedone (Such as example and acetoxyl , propanoyl oxy) , optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbonyl oxy , C_{1- 6}alkoxy -carbonyl oxy (Such as example and methoxycarbonyl oxy , ethoxy carbonyl oxy , propoxy carbonyl oxy , butoxy carbonyl oxy) , mono C_{1- 6}alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and methyl carbamoyl oxy , ethyl carbamoyl oxy) , di- C_{1- 6}alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and dimethyl carbamoyl oxy , diethyl carbamoyl oxy) , you can list the optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbamoyl oxy , nicotinoyl oxy etc.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same,differing.

[0043]

Here, in respective aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{1- 6}alkoxy which is possible to be done", "halogenation C_{1- 6}alkyl thio which is possible to be done", "optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbamoyl " as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

"halogenation C_{1- 6}alkyl -carbonyl which is possible to be done" "halogenation C_{1- 6}alkyl sulfonyl which is possible to be done" As, in respective aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyl " , it can use those which it illustrated "substituent " as.

[0044]

Description above "optionally substituted 5 or 10 -member heteroaromatic group " , "optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbonyl " as, in respective aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino " , it can use those which it illustrated "substituent " as.

In "optionally substituted C₆₋₁₄aryloxy -carbonyl " , you can list for example phenyl oxycarbonyl , 1-naphthyloxy carbonyl , 2-naphthyloxy carbonyl etc "C₆₋₁₄aryloxy -carbonyl " as.

[0045]

「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシカルボニル」における「C₇₋₁₉ アラルキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル」における「5 ないし 6 員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

【0046】

前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル」における「5 ないし 6 員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニル」における「C₆₋₁₄ アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【0047】

前記「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールカルボニルオキシ」における「C₆₋₁₄ アリールカルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールカルバモイルオキシ」における「C₆₋₁₄ アリールカルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

【0048】

前記した「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい 5 ないし 6

In "optionally substituted C_{₇₋₁₉}aralkyloxy-carbonyl", you can list for example benzyloxycarbonyl, phenethyl oxycarbonyl, diphenylmethyl oxycarbonyl, triphenyl methyl oxycarbonyl, 1- naphthyl methyl oxycarbonyl, 2- naphthyl methyl oxycarbonyl, 2, 2- biphenyl ethyl oxycarbonyl, 3- phenyl propyl oxycarbonyl, 4- phenyl butyl oxycarbonyl, 5-phenyl pentyloxy carbonyl etc "C_{₇₋₁₉}aralkyloxy-carbonyl" as.</sub></sub>

In aforementioned "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl", you can list for example nicotinoyl, isonicotinoyl, 2- thenoyl, 3- thenoyl, 2- furoyl, 3- furoyl, morpholino carbonyl, piperidinocarbonyl, pyrrolidine -1-ylcarbonyl etc "5 or 6 members heterocycle carbonyl" as.

【0046】

In aforementioned "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbamoyl", for example [moruhorinokarubamoniru], you can list piperidino carbamoyl, 2- pyridyl carbamoyl, 3- pyridyl carbamoyl, 4- pyridyl carbamoyl, 2- thienyl carbamoyl, 3- thienyl carbamoyl etc "5 or 6 members heterocycle carbamoyl" as.

In aforementioned "optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl sulfonyl", you can list for example phenyl sulfonyl, 1- naphthyl sulfonyl, 2- naphthyl sulfonyl etc "C_{₆₋₁₄}aryl sulfonyl" as.</sub></sub>

【0047】

In aforementioned "optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl -carbonyl oxy", you can list for example benzoyl oxy, 1- naphthoyl oxy, 2- naphthoyl oxy etc "C_{₆₋₁₄}aryl -carbonyl oxy" as.</sub></sub>

In aforementioned "optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl -carbamoyl oxy", you can list for example phenyl carbamoyl oxy, naphthyl carbamoyl oxy etc "C_{₆₋₁₄}aryl -carbamoyl oxy" as.</sub></sub>

【0048】

Before you inscribed "optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryloxy -carbonyl", "optionally substituted C_{₇₋₁₉}aralkyloxy -carbonyl", "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl", "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle</sub></sub>

員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0049】

R³ または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員(単環、2 環または 3 環式)複素環、好ましくは(i) 芳香族複素環、(ii) 5 ないし 10 員非芳香族複素環または(iii) 7 ないし 10 員複素架橋環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1 ないし 4 個)を含む 5 ないし 14 員、好ましくは 5 ないし 10 員の芳香族複素環などが挙げられる。

具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が 1 ないし複数個(好ましくは 1 または 2 個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

【0050】

carbamoyl", "optionally substituted C₆₋₁₄aryl sulfonyl", "optionally substituted C₆₋₁₄aryl-carbonyl oxy", in "optionally substituted C₆₋₁₄aryl-carbamoyl oxy", in theaforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyl", "substituent" as, you can list those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

【0049】

In "optionally substituted heterocyclic group" which is shown with R³ or R^{3a} 1 or 2 kind which other than for example carbon atom is chosen from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom "heterocyclic group" as, You can list univalent group etc which it is possible 5 or 14 member (monocycle, 2 rings or 3 rings systems) heterocycle, preferably (i) aromatic heterocycle, to which 1 to 4 includes heteroatom (ii) 5 or 10-member nonaromatic heterocycle or (iii) excluding hydrogen atom of 1 of option from 7 or 10-member heteroatom bridged ring.

Here, you can list 5 or 14 members and preferably 5 or 10-member the aromatic heterocycle etc which include heteroatom one or more (for example 1 to 4) which other than for example carbon atom is chosen from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom "aromatic heterocycle" as.

Concretely, thiophene, furan, pyrrole, imidazole, pyrazole, thiazole, isothiazole, oxazole, isoxazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, 1, 2, 4-oxadiazole, 1, 3, 4-oxadiazole, 1, 2, 4-thiadiazole, 1, 3, 4-thiadiazole, furazan, benzothiophene, benzofuran, benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzisothiazole, naphtho [2 and 3-b] thiophene, phenoxathiin, indole, isoindole, 1H-indazole, purine, 4H-quinolizine, isoquinoline, quinoline, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, carbazole, β-carboline, phenanthridine, acridine, phenazine, phenothiazine, phenoxazine, phthalimide or other aromatic heterocycle, or these ring (preferably monocycle) condensing, one or more aromatic ring of (preferably 1 or 2) (Example and benzene ring etc) with you can list ring etc which was formed.

【0050】

「5 ないし 10 員非芳香族複素環」としては、例えば、2-または 3-ピロリン、ピロリジン、2-または 3-イミダゾリン、2-オキサゾリン、オキサゾリジン、2-または 3-ピラゾリン、ピラゾリジン、2-チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

「7 ないし 10 員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

[0051]

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、好ましくは、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の(単環式または 2 環式)複素環基である。

具体的には、例えば、2-または 3-チエニル;2-,3-または 4-フリル;2-または 3-フリル;2-,4-または 5-チアゾリル;2-,4-または 5-オキサゾリル;1-3-または 4-ピラゾリル;2-ピラジニル;2-,4-または 5-ピリミジニル;1-,2-または 3-ピロリル;1-,2-または 4-イミダゾリル;3-または 4-ピリダジニル;3-イソチアゾリル;3-イソオキサゾリル;1,2,4-オキサジアゾール-5-イル;1,2,4-オキサジアゾール-3-イル;2-,3-,4-,5-または 8-キノリル;1-,3-,4-,5-,6-,7-または 8-イソキノリル;1-,2-,3-,4-,5-,6-または 7-インドリル;1-,2-,4-または 5-イソインドリル;1-,5-または 6-フタラジニル;2-,3-または 5-キノキサリニル;2-,3-,4-,5-または 6-ベンゾフラニル;2-,3-,4-,5-または 6-ベンゾチエニル;2-,4-,5-または 6-ベンゾチアゾリル;1-,2-,4-,5-または 6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基;例えば、1-,2-または 3-ピロリジニル;1-,2-,4-または 5-イミダゾリジニル;2-または 4-イミダゾリニル;2-,3-または 4-ピラゾリジニル;ピペリジノ;2-,3-または 4-ピペリジニル;1-または 2-ピペラジニル;モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

[0052]

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0053]

"5 or 10 -member nonaromatic heterocycle " As, for example 2- or you can list 3 -pyrroline , pyrrolidine , 2- or 3 -imidazoline , 2- oxazoline , oxazolidine , 2- or 3 -pyrazoline , pyrazolidine , 2- thiazoline , piperidine , piperazine , hexamethylene imine , morpholine , thiomorpholine etc.

"7 or 10 -member heteroatom bridged ring " As, you can list for example quinuclidine , 7-azabicyclo [2.2 . 1] heptane etc.

[0051]

said "heterocyclic group " , 1 or 2 kind which other than preferably , carbon atom is chosen from nitrogen atom , sulfur atom and oxygen atom , 5 or 10 -member where preferably , 1 to 4 includes the heteroatom is (monocyclic or 2 rings systems) heterocyclic group .

Concrete, for example 2- or 3 -thienyl ;2- , 3- or 4 -pyridyl ;2- or 3 -furil ;2- , 4- or 5 -thiazolyl ;2- , 4- or 5 -oxazolyl ;1- 3- or 4-pyrazolyl ;2- pyrazinyl ;2- , 4- or 5 -pyrimidinyl ;1- , 2- or 3 -pyrrolyl ;1- , 2- or 4 -imidazolyl ;3- or 4 -pyridazinyl ;3- isothiazolyl ;3- isooxazolyl ;1, 2, 4- oxadiazole -5-yl ;1, 2, 4- oxadiazole -3- yl ;2- , 3- , 4- , 5- or 8 -quinolyl ;1- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- or 8 -isoquinolyl ;1- , 2- , 3- , 4- , 5- , 6- or 7 -indolyl ;1- , 2- , 4- or 5 -iso indolyl ;1- , 5- * you can list 6 -phthalazinyl ;2- , 3- or 5 -quinoxaliny ;2- , 3- , 4- , 5- or 6 -benzofuranyl ;2- , 3- , 4- , 5- or 6 -benzo thienyl ;2- , 4- , 5- or 6 -benzo thiazolyl ;1- , 2- , 4- , 5- or 6-benzimidazolyl or other heteroaromatic group ;for example 1- , 2- or 3 -pyrrolidinyl ;1- , 2- 4- or 5 -imidazolidinyl ;2- or 4 -imidazoliny ;2- , 3- or 4 -pyrazolidinyl ;piperidino ;2- , 3- or 4 -bipyridyl ;1- or 2 -piperazinyl ;morpholino or other nonaromatic heterocyclic group etc.

[0052]

In said "optionally substituted heterocyclic group " , in aforementioned "optionally substituted 5 or 10 -member heteroaromatic group " , "substituent " as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same, differing.

[0053]

R⁴で示される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0054】

R³とR⁴とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。

該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0055】

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチルなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラールオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル(例、ニコチノイルなど)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカル

It is shown with R^⁴, you can list for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl etc "C_{_{1- 6}}alkyl" as.

[0054]

With nitrogen atom where R^³ and R^⁴ are adjacent in "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle" which is formed, including nitrogen atom of at least one other than for example carbon atom "nitrogen-containing heterocycle" as, you can list nitrogen atom, sulfur atom and 1 through 3 which is chosen from the oxygen atom 5 to 7 member nitrogen-containing heterocycle etc may include heteroatom.

said "nitrogen-containing heterocycle" is preferably, piperidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine, pyrrolidine etc.

In said "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle", in aforementioned "optionally substituted 5 or 10-member heteroaromatic group", "substituent" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0055]

said "acyl", C_{_{1- 6}}alkyl-carbonyl which preferably, formyl, carboxy, carbamoyl, halogenation is possible to be done (Such as example and acetyl), the C_{_{1- 6}}alkoxy-carbonyl (Such as example and methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, t-butoxy carbonyl), optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl-carbonyl (Such as example and benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl), optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryloxy-carbonyl (Such as example and phenyl oxy carbonyl, 1-naphthyloxy carbonyl, 2-naphthyloxy carbonyl), optionally substituted C_{₇₋₁₉}aralkyloxy-carbonyl (Such as example and benzyloxycarbonyl, phenethyl oxy carbonyl), optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl (Such as example and nicotinoyl), the mono C_{_{1- 6}}alkyl-carbamoyl (Such as example and methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl), di-C_{_{1- 6}}alkyl-carbamoyl (Such as example and dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl, ethyl methyl carbamoyl), optionally substituted C_{₆₋₁₄}aryl-carbamoyl (Such as example and phenyl carbamoyl, 4-methoxyphenyl carbamoyl, 3,4-dimethoxy phenyl carbamoyl), optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl (Example, such as 2

バモイルなど)、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニルなど)などである。

[0056]

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

[0057]

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

[0058]

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で 1 ないし 2 個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式 $:-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6a}$ 、 $-NR^5-SO_2R^{6a}$ 、 $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-PO(-OR^5)-OR^6$ または $-PO_2-R^6$ [式中、 R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル、 R^6 は前記 R^3 と同意義、 R^{6a} は前記 R^{3a} と同意義、 R^{6b} は R^4 と同意義を示す]で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

-pyridinyl carbamoyl, 2-quinolinyl carbamoyl), C_{1-6} alkyl sulfonyl which halogenation is possible to be done (Such as example and methyl sulfonyl), is optionally substituted C_{6-14} aryl sulfonyl (Such as example and phenyl sulfonyl) etc.

[0056]

Here, in respective aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyl", "halogenation C_{1-6} alkyl-carbonyl which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkyl sulfonyl which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

"optionally substituted C_{6-14} aryl-carbonyl" As, in aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino", it can use those which it illustrated "substituent" as.

[0057]

"optionally substituted C_{6-14} aryloxy-carbonyl" "optionally substituted C_{7-19} aralkyloxy-carbonyl" "optionally substituted 5 or 6 members heterocycle carbonyl" "optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl" "optionally substituted C_{6-14} aryl sulfonyl" As, in respective aforementioned "optionally substituted hydrocarbon group", it can use those which it illustrated "substituent" as.

"optionally substituted C_{6-14} aryl-carbamoyl" As, in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", it can use those which it illustrated "substituent" as.

[0058]

Description above "acyl amino" as, 1 or 2 you can list amino which is substituted with for example aforementioned "acyl", preferably, system: $-NR^{5\supset}-COR^{6\supset}$, $-NR^{5\supset}-COOR^{6a\supset}$, $-NR^{5\supset}-SO_2R^{6a\supset}$, $-NR^{5\supset}-CONR^{6a\supset}R^{6b\supset}$, $-PO(-OR^{5\supset})-OR^{6\supset}$ or $-PO_2-R^{6\supset}$ you can list acyl amino etc which is displayed with {In Formula, as for $R^{5\supset}$ as for hydrogen atom or C_{1-6} alkyl; $R^{6\supset}$ same meaning as aforementioned $R^{3\supset}$; as for $R^{6a\supset}$ same meaning as aforementioned $R^{3a\supset}$; as for $R^{6b\supset}$ same meaning as the $R^{4\supset}$ it shows }.

R⁵ で示される「C₁₋₆ アルキル」としては、前記 R⁴ で示される「C₁₋₆ アルキル」と同様のものが挙げられる。

【0059】

該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド(例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど)、N-(置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど)、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル-カルボキサミド(例、ベンジルカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールアミノカルボニルアミノ(例、フェニルアミノカルボニルアミノなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ(例、4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど)などである。

ここで、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボキサミド」、「N-(置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆ アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0060】

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「ア

It is shown with R⁵, it is shown with aforementioned R⁴, "C₁₋₆ alkyl" as, "C₁₋₆ alkyl" with you can list similar ones.

【0059】

said "acyl amino", C₁₋₆ alkyl -carboxamide which preferably, formyl amino, halogenation is possible to be done (Such as example and methyl carboxamide, trifluoromethyl carboxamide, isopropyl carboxamide), the optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carboxamide (Such as example and phenyl carboxamide, 2-methoxyphenyl carboxamide, 4-methoxyphenyl carboxamide), N- (optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl) -N- C₁₋₆ alkyl amino (Such as example and N- 4-methoxybenzoyl -N- methylamino), optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl -carboxamide (Such as example and benzyl carboxamide), optionally substituted aromatic heterocycle -carboxamide (Such as example and benzothiophene -2- yl carboxamide), the C₁₋₆ alkoxy -carboxamide which halogenation is possible to be done (Such as example and methoxy carboxamide, ethoxy carboxamide, propoxy carboxamide, butoxy carboxamide), optionally substituted C₆₋₁₄ aryl amino carbonyl amino (Such as example and phenylamino carbonyl amino), the C₁₋₆ alkyl sulfonyl amino which halogenation is possible to be done (Such as example and methyl sulfonyl amino, trifluoromethyl sulfonyl amino, ethyl sulfonyl amino), is optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino (Example, such as 4-methoxyphenyl sulfonyl amino) etc.

Here, "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carboxamide", "N- (optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl) -N- C₁₋₆ alkyl amino", "optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl -carboxamide", "optionally substituted aromatic heterocycle -carboxamide", "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl amino carbonyl amino" and in "optionally substituted C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino", in aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl", "substituent" as, you can list those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

【0060】

Description above "acyloxy" as, for example description

シル」1 個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ 、 $-O-CONHR^7$ 、 $-PO(OH)-OR^7$ または $-PO_2-R^7$ [式中、 R^7 は前記 R^3 と同意義を示す] で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

[0061]

なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0062]

Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員非芳香族複素環基」としては、例えば 4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員非芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

above "acyl " you can list the oxy which is substituted at 1, preferably , system: $-O-COR^{⁷}$, $-O-COOR^{⁷}$, $-O-CONHR^{⁷}$, $-PO(OH) -OR^{⁷}$ or $-PO^{₂-R^{⁷}$ you can list acyloxy etc which is displayed with {In Formula, $R^{⁷}$ shows same meaning as aforementioned $R^{³}$ }.

said "acyloxy ", $C^{₁₋₆}$ alkyl -carbonyl oxy which preferably , halogenation is possible to be done (Such as example and acetoxy , propanoyl oxy), the optionally substituted $C^{₆₋₁₄}$ aryl -carbonyl oxy (Such as example and benzoyl oxy , 4- methoxy benzoyl oxy), $C^{₁₋₆}$ alkoxy -carbonyl oxy which halogenation is possible to be done (Such as example and methoxycarbonyl oxy , trifluoromethoxy carbonyl oxy , ethoxy carbonyl oxy , propoxy carbonyl oxy , butoxy carbonyl oxy), the mono $C^{₁₋₆}$ alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and methyl carbamoyl oxy , ethyl carbamoyl oxy), di- $C^{₁₋₆}$ alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and dimethyl carbamoyl oxy , diethyl carbamoyl oxy), optionally substituted $C^{₆₋₁₄}$ aryl -carbamoyl oxy (Such as example and phenyl carbamoyl oxy , naphthyl carbamoyl oxy), is nicotinoyl oxy etc.

[0061]

Furthermore, "optionally substituted $C^{₆₋₁₄}$ aryl -carbonyl oxy ", in "optionally substituted $C^{₆₋₁₄}$ aryl -carbamoyl oxy ", in aforementioned "optionally substituted $C^{₇₋₁₉}$ aralkyl ", "substituent " as, you can list those which it illustrated "substituent " as.

number of substituents is, for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 .

When number of substituents is 2 or more , each substituent may be being same, differing.

[0062]

It is a "substituent " in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with $Ar^{¹}$, you can list the for example 4, 5-dihydro -1, 3- oxazole -2- yl , 4, 5-dihydro -1, 3- thiazole -2- yl , 4, 5-dihydro -1H-2- imidazolyl etc "optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group " as.

In said "optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group ", in aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino ", "substituent " as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

のが用いられる。

Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「芳香族複素環-C₁₋₆ アルコキシ」に関し、「芳香族複素環」としては、前記 R³ として例示したものが挙げられる。

また、「C₁₋₆ アルコキシ」としては、例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなどが挙げられる。

【0063】

Ar¹ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)；

ニトロ；

C₁₋₃ アルケレンジオキシ(好ましくはメチレンジオキシなど)；

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)；

ヒドロキシ-C₁₋₆ アルキル(好ましくは、ヒドロキシメチルなど)；

ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル(好ましくは、シクロヘキシルなど)；

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ(好ましくは、メキシ、エトキシなど)；

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ(好ましくは、メチルチオなど)；

ヒドロキシ；

置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ等から選ばれる 1 ないし 3 個)を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メキシベンジルオキシ、3-メキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど)；

置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化さ

It is a "substituent" in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with Ar¹, ** in the aforementioned "optionally substituted 5 or 10 -member heteroaromatic group", "acyl", "acyloxy", "acyl amino" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

It regards "aromatic heterocycle - C₁₋₆alkoxy" which is a "substituent" in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with the Ar¹, "aromatic heterocycle" as, it illustrated as aforementioned R³ you can list those which.

In addition, you can list for example methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy etc "C₁₋₆alkoxy" as.

[0063]

As for "substituent" in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with Ar¹, preferably, halogen atom (Such as preferably fluorine, chlorine, bromine) ;

nitro ;

C₁₋₃alkylene dioxy (Such as preferably methylene dioxy) ;

halogenation C₁₋₆alkyl which is possible to be done (Such as preferably, methyl, ethyl, propyl, trifluoromethyl) ;

hydroxy -C₁₋₆alkyl (Such as preferably, hydroxymethyl) ;

halogenation C₃₋₆cycloalkyl which is possible to be done (Such as preferably, cyclohexyl) ;

halogenation C₁₋₆alkoxy which is possible to be done (Such as preferably, methoxy, ethoxy) ;

halogenation C₁₋₆alkyl thio which is possible to be done (Such as preferably, methylthio) ;

hydroxy ;

C₇₋₁₉aralkyloxy which is possible to have possessed substituent (preferably, halogen atom, halogenation C₁₋₆alkyl, halogenation which is possible to be done C₁₋₆alkoxy, halogenation which is possible to be done 1 through 3 which is chosen from C₁₋₆alkyl thio etc which is possible to be done) (Such as preferably benzyloxy, 4-methoxy benzyloxy, 3-methoxy benzyloxy, 4-fluoro benzyloxy, 4-methylthio benzyloxy, 4-ethyl benzyloxy) ;

C₆₋₁₄aryloxy which is possible to have

れていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ(好ましくはフェニルオキシ、4-メトキシフェニルオキシなど);

アミノ;

モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくは、メチルアミノなど);

ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくは、ジメチルアミノなど);

置換基(好ましくは、1ないし3個のオキシ)を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ(好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど);

置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基(好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど);

ホルミル;

カルボキシ;

置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど);

置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど);

置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど);

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど);

ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど);

置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど);置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど);置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど);N-(置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル)-N- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましく

possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogenation $C_{>1-6}$ alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably phenyl oxy, 4-methoxyphenyl oxy);

amino;

mono $C_{>1-6}$ alkyl amino (Such as preferably, methylamino);

di- $C_{>1-6}$ alkyl amino (Such as preferably, dimethylamino);

5 to 7 member saturated ring amino which are possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 oxo), benzene ring to have condensed they are possible (Such as preferably 1, 3- di oxo -1, 3- dihydro -2H-isoindole -2- yl);

optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group (Such as preferably 4, 5-dihydro -1, 3-oxazole -2- yl);

formyl;

carboxy;

optionally substituted $C_{>6-14}$ aryl -carbonyl (Such as preferably benzoyl);

$C_{>6-14}$ aryl -carbamoyl which is possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogenation $C_{>1-6}$ alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably phenyl carbamoyl, 4-methoxyphenyl carbamoyl, 3, 4- dimethoxy phenyl carbamoyl);

optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl (Example, such as 2 -pyridinyl carbamoyl, 2- quinolinyl carbamoyl);

$C_{>1-6}$ alkoxy -carbonyl (Such as preferably, methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl);

halogenation $C_{>1-6}$ alkyl -carboxamide which is possible to be done (Such as preferably methyl carboxamide, trifluoromethyl carboxamide, isopropyl carboxamide);

$C_{>6-14}$ aryl -carboxamide which is possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogenation $C_{>1-6}$ alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably phenyl carboxamide, 2-methoxyphenyl carboxamide, 4-methoxyphenyl carboxamide); the optionally substituted $C_{>7-19}$ aralkyl -carboxamide (Such as preferably benzyl carboxamide); optionally substituted aromatic heterocycle -carboxamide (Such as preferably benzothiophene -2- yl carboxamide); N- ($C_{>6-14}$ aryl -carbonyl which is possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogenation $C_{>1-6}$ alkoxy which is possible to be done)) -N- $C_{>1-6}$ alkyl amino

(Such as preferably N- 4- methoxy benzoyl -N- methylamino); optionally substituted C₆₋₁₄ aryl amino carbonyl amino (Such as preferably phenylamino carbonyl amino); the C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogenation C₁₋₆ alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably 4- methoxyphenyl sulfonyl amino); C₆₋₁₄ aryl -carbonyl oxy which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogenation C₁₋₆ alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably 4- methoxy benzoyl oxy); oxo ;carboxy -C₁₋₆ alkyl (Such as preferably , carboxy ethyl); the C₁₋₆ alkoxy -carbonyl -C₁₋₆ alkyl (Such as preferably , methoxycarbonyl methyl); C₇₋₁₉ aralkyl which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogen atom)(Such as preferably benzyl , 2, 4- dichloro benzyl); aromatic heterocycle - C₁₋₆ alkoxy (Such as preferably 2- quinolyl methoxy); it is a cyano etc.

When "cyclic group" in "optionally substituted ring condition" which is shown with Ar^{1} is nonaromatic ring hydrocarbon group or nonaromatic heterocyclic group, it is used $\text{C}_{6-14}\text{aryl}$ which is possible to have possessed substituent (preferably, halogen atom, $\text{C}_{1-3}\text{alkylene dioxo}$, halogenation $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, halogenation which is possible to be done 1 through 3 which is chosen from $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ etc which is possible to be done) (preferably phenyl, 4-fluorophenyl, 1, 3- benzodioxole -5-yl, 4- chlorophenyl, 4-methylphenyl, 4- methoxyphenyl), hydroxy, $\text{C}_{7-19}\text{aralkyloxy-carbonyl}$ (preferably benzyloxycarbonyl), $\text{C}_{7-19}\text{aralkyl}$ (preferably benzyl) etc as preferred substituent.

[0064]

As for Ar¹, preferably, halogen atom (Such as preferably fluorine, chlorine, bromine);

nitro ;

C₁₋₃alkylene dioxy (Such as preferably methylene dioxy);

halogenation C₁₋₆alkyl which is possible to be done (Such as preferably , methyl , ethyl , propyl , trifluoromethyl);

hydroxy-C₁₋₆alkyl (Such as preferably, hydroxymethyl);

halogenation C₃₋₆cycloalkyl which is possible to be done (Such as preferably, cyclohexyl);

halogenation C₁₋₆alkoxy which is possible to

ましくは、メトキシ、エトキシなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ (好ましくは、メチルチオなど);

ヒドロキシ;

置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ等から選ばれる 1 ないし 3 個)を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど);

置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ)を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ(好ましくはフェニルオキシ、4-メトキシフェニルオキシなど);

アミノ;

モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(好ましくは、メチルアミノなど);

ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(好ましくは、ジメチルアミノなど);

置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のオキシ)を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ(好ましくは 1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど);

置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員非芳香族複素環基(好ましくは 4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど);

ホルミル;

カルボキシ;

置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど);

置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ)を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど);

置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど);

C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド(好ましくはメチルカルボキサミド、トリ

be done (Such as preferably , methoxy , ethoxy);

halogenation C_{1- 6}alkyl thio which is possible to be done (Such as preferably , methylthio);

hydroxy ;

C₇₋₁₉aralkyloxy which is possible to have possessed substituent (preferably , halogen atom , halogenation C_{1- 6}alkyl , halogenation which is possible to be done C_{1- 6}alkoxy , halogenation which is possible to be done 1 through 3 which is chosen from C_{1- 6}alkyl thio etc which is possible to be done) (Such as preferably benzyloxy , 4- methoxy benzyloxy , 3- methoxy benzyloxy , 4- fluoro benzyloxy , 4- methylthio benzyloxy , 4- ethyl benzyloxy);

C₆₋₁₄aryloxy which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogenation C_{1- 6}alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably phenyl oxy , 4- methoxyphenyl oxy);

amino ;

mono C_{1- 6}alkyl amino (Such as preferably , methylamino);

di- C_{1- 6}alkyl amino (Such as preferably , dimethylamino);

5 to 7 member saturated ring amino which are possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 oxo), benzene ring to have condensed they are possible (Such as preferably 1, 3- di oxo -1, 3- dihydro -2H-isoindeole -2- yl);

optionally substituted 5 to 7 member nonaromatic heterocyclic group (Such as preferably 4, 5-dihydro -1, 3- oxazole -2- yl);

formyl ;

carboxy ;

optionally substituted C₆₋₁₄aryl -carbonyl (Such as preferably benzoyl);

C₆₋₁₄aryl -carbamoyl which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogenation C_{1- 6}alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably phenyl carbamoyl , 4- methoxyphenyl carbamoyl , 3, 4- dimethoxy phenyl carbamoyl);

optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl (Example, such as 2 -pyridinyl carbamoyl , 2- quinolinyl carbamoyl);

C_{1- 6}alkoxy -carbonyl (Such as preferably , methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl);

halogenation C_{1- 6}alkyl -carboxamide which is possible to be done (Such as preferably methyl carboxamide ,

フルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど);

置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど);

置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど);

置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど);

N-(置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル)-N- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくは N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど);

置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど);

置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(好ましくは 4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど);

置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(好ましくは 4-メトキシベンゾイルオキシなど);

オキシ;カルボキシ- C_{1-6} アルキル(好ましくは、カルボキシエチルなど); C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル(好ましくは、メトキシカルボニルメチルなど);置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子)を有していてもよい C_{7-19} アラルキル(好ましくはベンジル、2,4-ジクロロベンジルなど);芳香族複素環- C_{1-6} アルコキシ(好ましくは 2-キノリルメトキシなど);シアノなどから選ばれる置換基をそれぞれ 1 ないし 3 個(好ましくは 1 または 2 個)有していてもよいフェニル、ビフェニル(好ましくは 4-ビフェニル、2-ビフェニル)、フェニル-ピリジル(好ましくは 6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル)、フェニル-フリル(好ましくは 5-フェニル-2-フリル)、フェニル-イソキサゾール(好ましくは 3-フェニル-イソキサゾール-5-イル)、ジフェニル-オキサゾール(好ましくは 2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾール-5-イル)、ピリジル-フェニル(好ましくは 4-(4-ピリジル)フェニル

trifluoromethyl carboxamide, isopropyl carboxamide);

C_{6-14} aryl -carboxamide which is possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably phenyl carboxamide, 2-methoxyphenyl carboxamide, 4-methoxyphenyl carboxamide);

optionally substituted C_{7-19} aralkyl -carboxamide (Such as preferably benzyl carboxamide);

optionally substituted aromatic heterocycle -carboxamide (Such as preferably benzothiophene -2-yl carboxamide);

N- (C_{6-14} aryl -carbonyl which is possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done)) -N- C_{1-6} alkyl amino (Such as preferably N- 4-methoxy benzoyl -N- methylamino);

optionally substituted C_{6-14} aryl amino carbonyl amino (Such as preferably phenylamino carbonyl amino);

C_{6-14} aryl sulfonyl amino which is possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably 4-methoxyphenyl sulfonyl amino);

C_{6-14} aryl -carbonyl oxy which is possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably 4-methoxy benzoyl oxy);

oxo ;carboxy - C_{1-6} alkyl (Such as preferably, carboxy ethyl); C_{1-6} alkoxy -carbonyl - C_{1-6} alkyl (Such as preferably, methoxycarbonyl methyl); C_{7-19} aralkyl which is possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogen atom) (Such as preferably benzyl, 2, 4-dichloro benzyl); aromatic heterocycle - C_{1-6} alkoxy (Such as preferably 2-quinolyl methoxy); phenyl, biphenyl which 1 through 3 (preferably 1 or 2) is possible to have possessed substituent which is chosen from cyano etc respectively (preferably 4-biphenyl, 2-biphenyl, phenyl-pyridyl (preferably 6-phenyl-3-pyridyl, 5-phenyl-2-pyridyl), the phenyl-furyl (preferably 5-phenyl-2-furyl), phenyl-isoxazolyl (preferably 3-phenyl-isoxazole-5-yl), biphenyl-oxazolyl (preferably 2,4-biphenyl-1,3-oxazole-5-yl), pyridyl-phenyl (preferably 4-(4-pyridyl) phenyl, 4-(3-pyridyl) phenyl), phenyl-pyrimidinyl (preferably 2-phenyl-5-pyrimidinyl), the

ル、4-(3-ピリジル)フェニル)、フェニル-ピリミジニル(好ましくは2-フェニル-5-ピリミジニル)、ベンゾフラニル-フェニル(好ましくは4-(2-ベンゾフラニル)フェニル)、フリル-フェニル(好ましくは4-(2-フリル)フェニル)、テルフェニル(好ましくは4,4'-テルフェニル)、チエニル-フェニル(好ましくは4-(2-チエニル)フェニル)、インドリル(好ましくは2-インドリル、3-インドリル)、ナフチル-オキサジアゾール(好ましくは3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)、ベンゾフラニル-オキサジアゾール(好ましくは3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)、ベンゾチエニル(好ましくは2-ベンゾチエニル)、ベンゾフラニル(好ましくは2-ベンゾフラニル)、フルオレニル(好ましくは2-フルオレニル)、ピリジル-ピロリル(好ましくは3-(4-ピリジル)ピロリル)、チオキサンテニルである。

また、Ar¹ の好適な例としては、オキシ、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₃ アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ等から選ばれる 1 ないし 3 個)を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール(好ましくはフェニル、4-フルオロフェニル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル)、ヒドロキシ、C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カルボニル(好ましくはベンジルオキシカルボニル)、C₇₋₁₉ アラルキル(好ましくはベンジル)から選ばれる置換基をそれぞれ 1 または 2 個有していてもよいピペリジニル(好ましくはピペリジノ)、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジルなども挙げられる。

[0065]

Ar¹ は、さらに好ましくは、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど);

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど);

置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ等から選ばれる 1 ないし 3 個)を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシなど);

置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ)を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ(好ましくはフェニルオ

benzofuranyl-phenyl (preferably 4-(2-benzofuranyl)phenyl), furil-phenyl (preferably 4-(2-furil)phenyl), terphenyl (preferably 4,4'-terphenyl), thienyl-phenyl (preferably 4-(2-thienyl)phenyl), indolyl (preferably 3-indolyl, 3-indolyl), the naphthyl-oxadiazolyl (preferably 3-(2-naphthyl)-1,2 and 4-oxadiazole-5-yl), benzofuranyl-oxadiazolyl (preferably 3-(2-benzofuranyl)-1,2 and 4-oxadiazole-5-yl), benzo thienyl (preferably 2-benzo thienyl), benzofuranyl (preferably 2-[benfuraniru]), fluorenyl (preferably 2-fluorenyl), the pyridyl-pyrrolyl (preferably 3-(4-pyridyl)pyrrolyl), It is a thioxane thenyl.

In addition, C₆₋₁₄aryl which is possible to have possessed oxo, substituent (preferably, halogen atom, C₁₋₃alkylene dioxy, halogenation C₁₋₆alkyl, halogenation which is possible to be done 1 through 3 which is chosen from C₁₋₆alkoxy etc which is possible to be done) as preferred example of Ar¹, (preferably phenyl, 4-fluorophenyl, 1,3-benzodioxole-5-yl, 4-chlorophenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl), hydroxy, C₇₋₁₉aralkyloxy-carbonyl (preferably benzyloxycarbonyl), bipyridinyl which 1 or 2 is possible to have possessed substituent which is chosen from the C₇₋₁₉aralkyl (preferably benzyl) respectively (preferably piperidino), also piperazinyl, pyrrolidinyl, dihydro pyridyl, tetrahydro pyridyl etc is listed.

[0065]

As for Ar¹, furthermore preferably, halogen atom (Such as preferably fluorine, chlorine, bromine);

halogenation C₁₋₆alkyl which is possible to be done (Such as preferably, methyl, ethyl, propyl, trifluoromethyl);

halogenation C₁₋₆alkoxy which is possible to be done (Such as preferably, methoxy, ethoxy);

C₇₋₁₉aralkyloxy which is possible to have possessed substituent (preferably, halogen atom, halogenation C₁₋₆alkyl, halogenation which is possible to be done C₁₋₆alkoxy, halogenation which is possible to be done 1 through 3 which is chosen from C₁₋₆alkyl thio etc which is possible to be done) (Such as preferably benzyloxy, 4-methoxy benzyloxy);

C₆₋₁₄aryloxy which is possible to have possessed substituent (preferably, 1 through 3 halogenation C₁₋₆alkoxy which is possible to be done) (Such

キシなど);

置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど);

置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ)を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど); 置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど); 置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ)を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど); 置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど); 芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど); N-(置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ)を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆ アルキルアミノ(好ましくは N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど); 置換基を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど); 置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ)を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ(好ましくは 4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど); および置換基(好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ)を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニルオキシ(好ましくは 4-メトキシベンゾイルオキシなど)から選ばれる置換基をそれぞれ 1 または 2 個有していてもよいフェニル、ピフェニル(好ましくは 4-ピフェニル)、フェニル-ピリジル(好ましくは 6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル)である。

また、Ar¹ のさらに好適な例としては、オキシ、置換基[好ましくはハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)またはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)]を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール(好ましくはフェニル)から選ばれる置換基をそれぞれ 1 または 2 個有していてもよいピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニルなども挙げられる。

[0066]

as preferably phenyl oxy);

optionally substituted C₆₋₁₄ aryl -carbonyl (Such as preferably benzoyl);

C₆₋₁₄ aryl -carbonyl which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogenation C₁₋₆ alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably phenyl carbamoyl , 4- methoxyphenyl carbamoyl , 3, 4- dimethoxy phenyl carbamoyl); the optionally substituted aromatic heterocycle carbamoyl (Example, such as 2 -pyridinyl carbamoyl , 2- quinoliny carbamoyl); C₆₋₁₄ aryl -carboxamide which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogenation C₁₋₆ alkoxy which is possible to be done)(Such as preferably phenyl carboxamide , 2- methoxyphenyl carboxamide , 4- methoxyphenyl carboxamide); optionally substituted C₇₋₁₉ aralkyl -carboxamide (Such as preferably benzyl carboxamide); aromatic heterocycle -carboxamide (Such as preferably benzothiophene -2- yl carboxamide); N-(C₆₋₁₄ aryl -carbonyl which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogenation C₁₋₆ alkoxy which is possible to be done)) -N-C₁₋₆ alkyl amino (Such as preferably N- 4- methoxy benzoyl -N- methylamino); optionally substituted C₆₋₁₄ aryl amino carbonyl amino (Such as preferably phenylamino carbonyl amino); C₆₋₁₄ aryl sulfonyl amino which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogenation C₁₋₆ alkoxy which is possible to be done) (Such as preferably 4- methoxyphenyl sulfonyl amino); And phenyl , biphenyl which 1 or 2 is possible to have possessed substituent which is chosen from C₆₋₁₄ aryl -carbonyl oxy (Such as preferably 4- methoxy benzoyl oxy) which is possible to have possessed substituent (preferably , 1 through 3 halogenation C₁₋₆ alkoxy which is possible to be done) respectively (preferably 4- biphenyl) , it is a phenyl -pyridyl (preferably 6-phenyl -3- pyridyl , 5-phenyl -2- pyridyl) .

In addition, also piperidino , piperaziny , pyrrolidinyl etc which 1 or 2 is possible to have possessed substituent which is chosen from C₆₋₁₄ aryl (preferably phenyl) which is possible to have possessed oxo , substituent [preferably halogen atom (Such as preferably fluorine , chlorine , bromine) , halogenation C₁₋₆ alkyl which is possible to be done (Such as preferably , methyl , ethyl , propyl , trifluoromethyl) or halogenation C₁₋₆ alkoxy which is possible to be done (Such as preferably , methoxy , ethoxy)] furthermore as preferred example of Ar¹ , respectively is listed.

[0066]

XおよびYで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし6個連なっている間隔を意味する。

ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

例えば 1,2-シクロペンチレンの原子数を 2 個、1,3-シクロペンチレンの原子数を 3 個として数える。

「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば -O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-(R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル)、置換されていてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基、および2価のC₅₋₈単環式非芳香族炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基などが挙げられる。

[0067]

ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

[0068]

「置換されていてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」における「2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」としては、例えば、

(1)C₁₋₆アルキレン(例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-(CH(CH₃))₂-、-(CH₂)₂C(CH₃)₂-、-(CH₂)₃C(CH₃)₂-など);

(2)C₂₋₆アルケニレン(例えば、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-、

It is shown with X and Y, "spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain " with, atom of main chain 1 through 6 means spacing which has been connected.

Here, "number of atoms of main chain ", in order for atom of main chain to become minimum ,we count.

number of atoms of for example 1, 2- cyclopentylene 2, 1 and 3 -cyclopentylene it counts number of atoms as 3.

"spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain " As, for example -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸-(As for R⁸ hydrogen atom, halogenation C₁₋₆alkyl, halogenation which is possible to be done the C₁₋₆alkyl -carbonyl, halogenation which is possible to be done C₁₋₆alkyl sulfonyl which is possible to be done), you can list C₁₋₆acyclic hydrocarbon group, of optionally substitutable bivalent and 1 through 3 which is chosen from C₅₋₈monocyclic nonaromatic hydrocarbon group of bivalent bivalent group etc which consists of.

[0067]

Here, in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C₁₋₆alkyl which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent " as.

"halogenation C₁₋₆alkyl -carbonyl which is possible to be done" "halogenation C₁₋₆alkyl sulfonyl which is possible to be done" As, in respective aforementioned "optionally substituted C₇₋₁₉aralkyl ", it can use those which it illustrated "substituent " as.

[0068]

In "C₁₋₆acyclic hydrocarbon group of optionally substitutable bivalent ", "C₁₋₆acyclic hydrocarbon group of bivalent " as, for example

for example -CH₂-, - (CH₂)₂-, - (CH₂)₃-, - (CH₂)₄-, - (CH₂)₅-, - (CH₂)₆-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, - (CH(CH₃))₂-, -CH₂C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, - (CH₂)₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₃₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₄₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₅₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₆₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₇₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₈₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₉₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₀₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₁₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₂₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₃₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₄₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₅₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₆₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₇₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₈₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₁₉₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₀₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₁₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₂₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₃₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₄₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₅₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₆₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₇₉C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₀C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₁C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₂C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₃C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₄C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₅C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₆C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₇C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₈C(CH₃)₂-, - (CH₂)₂₈₉C(CH

-CH=CH-CH=CH-
-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-など);

(3)C₂₋₆ アルキニレン(例えば、-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-など)などが挙げられる。

該「2 価の C₁₋₆ 非環式炭化水素基」は、置換可能な位置に、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシなど)などが挙げられる。

[0069]

該「2 価の C₅₋₈ 単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えば C₅₋₈ シクロアルカン、C₅₋₈ シクロアルケンから任意の 2 個の水素原子を除いてできる 2 価基が挙げられる。

具体例としては、例えば 1,2-シクロペンチレン;1,3-シクロペンチレン;1,2-シクロヘキシレン;1,3-シクロヘキシレン;1,4-シクロヘキシレン;1,2-シクロヘプチレン;1,3-シクロヘプチレン;1,4-シクロヘプチレン;3-シクロヘキセン-1,4-イレン;3-シクロヘキセン-1,2-イレン;2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イレンなどが挙げられる。

なかでも C₅₋₈ シクロアルキレンが好ましい。

[0070]

X および Y で示される「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」は、好ましくは -O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸- (R⁸ は前記と同意義)、およびハロゲン化されていてもよい 2 価の C₁₋₆ 非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 3 個からなる 2 価基である。

[0071]

該「主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー」の好適な例としては、

(1)C₁₋₆ アルキレン(例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-CH(CF₃)-、-(CH(CH₃))₂-、-(CF₂)₂-、-(CH₂)₂-C(CH₃)₂-、-(CH₂)₃-C(CH₃)₂-など);

-CH₂-CH=CH-CH₂-、
-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-、
-CH=CH-CH=CH-、
-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-);

You can list (3) C_{2- 6}alkynylene (Such as for example -C* C-, -CH₂-C* C-, -CH₂-C* C-CH₂-CH₂-) etc.

As for said "C_{1- 6}acyclic hydrocarbon group of bivalent ", in substitutable position , for example 1 to 5 , preferably 1 through 3 optionally substituted .

for example halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine) , you can list hydroxy , C_{1- 6}alkyl -carbonyl oxy (Such as example and acetoxy) etc as substituent a this way.

[0069]

said "C₅₋₈monocyclic nonaromatic hydrocarbon group of bivalent " as, you can list bivalent group which it is possible excluding hydrogen atom of 2 of option from for example C₅₋₈cycloalkane , C₅₋₈cycloalkene .

As embodiment , for example 1, 2- cyclopentylene ;1, 3- cyclopentylene ;1, 2- cyclohexylene ;1, 3- cyclohexylene ;1, 4- cyclohexylene ;1, 2- cycloheptylene ;1, 3- cycloheptylene ;1, 4- cycloheptylene ;3- cyclohexene -1, 4- [iren] ; 3- cyclohexene -1, 2- [iren] ; 2 and 5 -cyclohexadiene -1, 4- you can list[iren] etc.

₅₋₈cycloalkylene is desirable even among them.

[0070]

"spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain " which is shown with X and Y , preferably -O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂- , -NR⁸- (As for R⁸ as description above same meaning) , and 1 through 3 which is chosen from C_{1- 6}acyclic hydrocarbon group of bivalent which halogenation is possible to be done is bivalent group which consists of.

[0071]

As preferred example of said "spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain ",

for example -CH₂- , - (CH₂-) ₂- , - (CH₂-) ₃- , - (CH₂-) ₄- , - (CH₂-) ₅- , - (CH₂-) ₆- , -CHCH₃- , -C (CH₃-) ₂- , -CH (CF₃-) , - (Such as CH (CH₃-) ₂- , - (CF₂-)

- (2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など);
- (2) C_{2-6} alkenylene (Such as for example $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CF=CH-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ etc.);
- (3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など);
- (3) C_{2-6} alkynylene (Such as for example $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ etc.);
- (4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$;
- (4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$;
- (5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$;
- (5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$;
- (6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^{8b}(CH_2)_{w6}-$;
- (6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^{8b}(CH_2)_{w6}-$;
- (7) $-(CH_2)_{w7}CONR^8-(CH_2)_{w8}CONR^{8b}-(CH_2)_{w9}-$ 、 $-CH=CH-CONR^8-$ 、 $-CH=CH-SO_2NR^8-$;
- (7) $-(CH_2)_{w7}CONR^8-(CH_2)_{w8}CONR^{8b}-(CH_2)_{w9}-$ 、 $-CH=CH-CONR^8-$ 、 $-CH=CH-SO_2NR^8-$;

(R^8 は前記と同意義を; R^{8b} は R^8 と同意義を; w_1 および w_2 は 0 ないし 5 の整数を、かつ w_1+w_2 が 0 ないし 5 を; w_3 および w_4 は 0 ないし 4 の整数を、かつ w_3+w_4 が 0 ないし 4 を; w_5 および w_6 は 0 ないし 3 の整数を、かつ w_5+w_6 が 0 ないし 3 を; w_7 、 w_8 および w_9 は 0 ないし 2 の整数を、かつ $w_7+w_8+w_9$ が 0 ないし 2 を示す)などが挙げられる。

You can list (As for R^{8b} same meaning as description above; as for R^{8b} the same meaning as R^8 ; as for w_1 and w_2 integer of 0 to 5, at the same time w_1+w_2 0 to 5; as for w_3 and w_4 integer of 0 or 4, at same time w_3+w_4 0 or 4; as for w_5 and w_6 integer of 0 to 3, at same time w_5+w_6 0 to 3; As for w_7 , w_8 and w_9 integer of 0 or 2, at same time $w_7+w_8+w_9$ shows 0 or 2.) etc.

げられる。

[0072]

Xで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくは $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ (記号は前記と同意義を示す)、 $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CONR^{8c}-$ 、 $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)であり、さらに好ましくは $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CONR^{8c}-$ 、 $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は前記と同意義を示す)であり、特に好ましくは $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ などである。

Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくはハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基、 $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す)であり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ など)、 $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す)、特に好ましくは C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ など)などである。

[0073]

Arで示される「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「置換基」および「単環式芳香環」としては、前記Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」および「環状基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0074]

該置換基は、好ましくはホルミル、ハロゲン化さ

[0072]

"spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain " which is shown with X, preferably $-(CH_{₂})_{_{w1}}O(CH_{₂})_{_{w2}}-$ (symbol shows same meaning as description above.), $-CONR^{^{8c}}-$, $-NR^{^{8c}}CO-$, $-CH=CH-CONR^{^{8c}}-$, $-SO_{₂}NR^{^{8c}}-$ with ($R^{^{8c}}$ shows hydrogen atom or $C_{₁₋₆}$ alkyl.), furthermore with preferably $-CONR^{^{8c}}-$, $-NR^{^{8c}}CO-$, $-CH=CH-CONR^{^{8c}}-$, $-SO_{₂}NR^{^{8c}}-$ ($R^{^{8c}}$ shows same meaning as description above.), is particularly preferably $-CONH-$, $-NHCO-$ etc.

"spacer of number of atoms 1 through 6 of main chain " which is shown with Y, with $C_{₁₋₆}$ acyclic hydrocarbon group, $-(CH_{₂})_{_{w3}}CONH(CH_{₂})_{_{w4}}-$, $-(CH_{₂})_{_{w3}}COO(CH_{₂})_{_{w4}}-$ (symbol shows same meaning as description above.) of bivalent which preferably halogenation is possible to be done, furthermore preferably $C_{₁₋₃}$ alkylene (Such as for example $-CH_{₂}-$, $-(CH_{₂})_{₂}-$, $-(CH_{₂})_{₃}-$), $-(CH_{₂})_{_{w3}}CONH(CH_{₂})_{_{w4}}-$, $-(CH_{₂})_{_{w3}}COO(CH_{₂})_{_{w4}}-$ (symbol shows same meaning as description above.), is particularly preferably $C_{₁₋₃}$ alkylene (Such as for example $-CH_{₂}-$, $-(CH_{₂})_{₂}-$, $-(CH_{₂})_{₃}-$) etc.

[0073]

In "4 or 8-member non-aromatic ring to be possible to have condensed, furthermore optionally substituted monocyclic aromatic ring " which is shown with Ar in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with aforementioned $Ar^{¹}$ "substituent " and "monocyclic aromatic ring " as, it can use those which were illustrated respectively "substituent " and "cyclic group " as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0074]

said substituent $C_{₁₋₆}$ alkyl-carbonyl,

れていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルなどである。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0075】

「4 ないし 8 員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「4 ないし 8 員非芳香環」としては、 C_{4-8} 単環式非芳香族炭化水素環、4 ないし 8 員単環式非芳香族複素環などが挙げられる。

該「 C_{4-8} 単環式非芳香族炭化水素環」としては、例えば C_{4-8} シクロアルカン、 C_{4-8} シクロアルケンなどが挙げられる。

具体例としては、例えばシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどが挙げられる。

なかでも、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどが好ましい。

該「4 ないし 8 員単環式非芳香族複素環」としては、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、2-または 3-ピラゾリン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼピン、アゾカン、オキサン、オキシシ、オキセパン、オキサゾリジン、2-オキサゾリン、チアゾリジン、2-チアゾリン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

前記「4 ないし 8 員非芳香環」は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えばハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、シアノ、ヒドロキシなどが挙げられる。

【0076】

Ar に関し、「4 ないし 8 員非芳香環と縮合し、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」の具体例としては、例えば

【化 51】

halogenation which preferably formyl, halogenation is possible to be done is the C_{1-6} alkyl sulfonyl etc which is possible to be done.

Here, in respective aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyl", "halogenation C_{1-6} alkyl -carbonyl which is possible to be done" and "halogenation C_{1-6} alkyl sulfonyl which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

【0075】

In "4 or 8 -member non- aromatic ring to be possible to have condensed, furthermore optionally substituted monocyclic aromatic ring", C_{4-8} monocyclic nonaromatic hydrocarbon ring, 4 or you can list 8 -member monocyclic nonaromatic heterocycle etc "4 or 8 -member non- aromatic ring" as.

said " C_{4-8} monocyclic nonaromatic hydrocarbon ring" as, you can list for example C_{4-8} cycloalkane, C_{4-8} cycloalkene etc.

As embodiment, you can list for example cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclopentene, cyclohexene, cycloheptene etc.

cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane etc is desirable even among them.

said "4 or 8 -member monocyclic nonaromatic heterocycle" as, for example azetidine, pyrrolidine, pyrroline, pyrazolidine, 2- or you can list 3 -pyrazoline, imidazoline, piperidine, piperazine, azepine, azo can, oxane, 8-quinolinol, oxepan, oxazolidine, 2- oxazoline, thiazolidine, 2- thiazoline, morpholine, thiomorpholine etc.

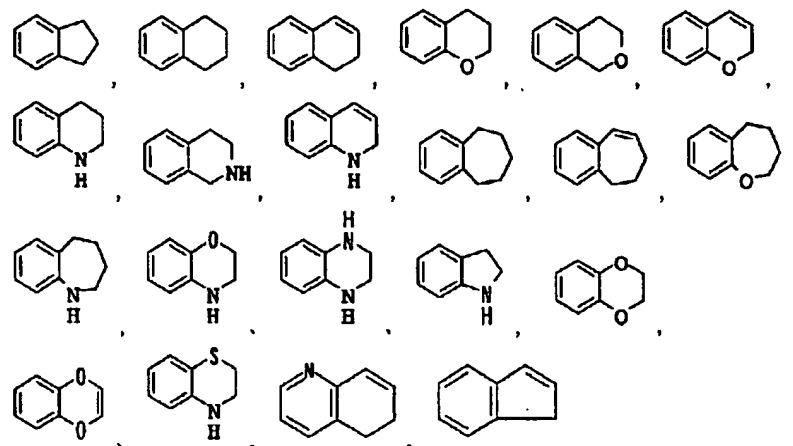
As for aforementioned "4 or 8 -member non- aromatic ring", in substitutable position 1 through 3 optionally substituted.

C_{1-6} alkyl which for example halogenation is possible to be done (Such as example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t- butyl, pentyl, hexyl), you can list the cyano, hydroxy etc as substituent a this way.

【0076】

It regards Ar, as embodiment of "4 or 8 -member non- aromatic ring to condense, furthermore optionally substituted monocyclic aromatic ring", for example

[Chemical Formula 51]



などが挙げられる。

Such as is listed.

【0077】

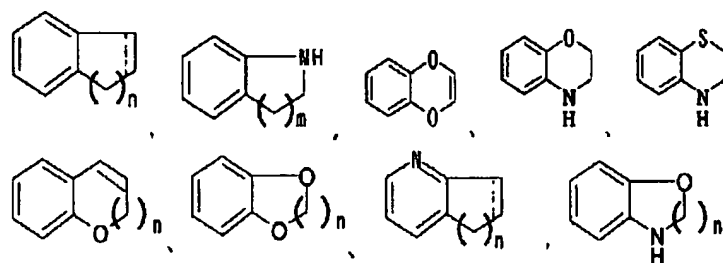
【0077】

Ar は、好ましくは、ベンゼン、ピリジン、または式

As for Ar, preferably, benzene, pyridine, or formula

【化 52】

[Chemical Formula 52]



[式中、----- は単結合または二重結合を;m および n はそれぞれ 1 ないし 4 の整数を示す]で表される環である。

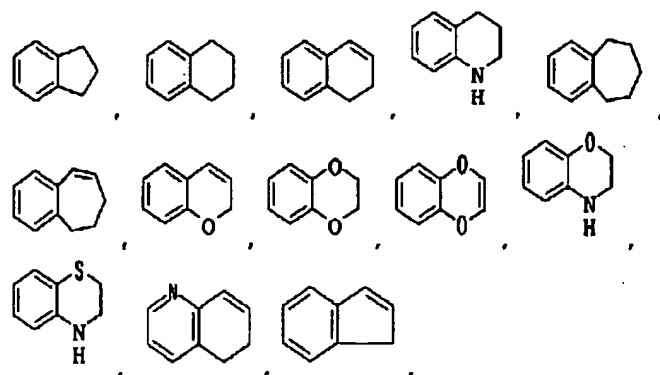
It is a ring which is displayed with [In Formula, as for ----- single bond or double bond ; as for m and n respectively integer of 1 to 4 it shows].

Ar は、さらに好ましくは、ベンゼン、ピリジン、

As for Ar, furthermore preferably, benzene, pyridine,

【化 53】

[Chemical Formula 53]



などである。

Such as is.

[0078]

R¹ および R² で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 R³ として例示したものが用いられる。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル」である。

ここで、「置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル」における「C₁₋₆ アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

また、

「置換基を有していてもよい C₁₋₆ アルキル」における「置換基」としては、

例えば、

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、

C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、

ニトロ、

シアノ、

ハロゲン化されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル、

ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド、C₁₋₆ アルコキシ-カルボキサミド

[0078]

It is shown with R^¹ and R^², "optionally substituted hydrocarbon group" as, it illustrated as theaforementioned R^³ it can use those which.

said "optionally substituted hydrocarbon group" is preferably "optionally substituted C_{_{1- 6}}alkyl".

Here, in "optionally substituted C_{_{1- 6}}alkyl", you can list for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t- butyl, pentyl, hexyl etc "C_{_{1- 6}}alkyl" as.

methyl, ethyl, propyl etc is desirable even among them.

In addition,

In "optionally substituted C_{_{1- 6}}alkyl", "substituent" as,

for example

halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine),

C_{_{1- 3}}alkylene dioxy (Such as example and methylene dioxy, ethylene dioxy),

nitro,

cyano,

halogenation C_{_{3- 6}}cycloalkyl, which is possible to be done

C_{_{1- 6}}alkoxy, halogenation which halogenation is possible to be done C_{_{1- 6}}alkyl thio, hydroxy, amino, mono C_{_{1- 6}}alkyl amino which is possible to be done (Such as example and methylamino, ethylamino, propyl amino, isopropyl amino, butyl amino), di- C_{_{1- 6}}alkyl amino (Such as example and dimethylamino, diethyl amino, dipropyl amino, dibutyl amino, ethyl methylamino), C_{_{1- 6}}alkyl -carbonyl, C_{_{1- 6}}alkoxy -carbonyl which formyl, carboxy, carbamoyl, thio carbamoyl, halogenation is possible to be done (Such as example and methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, t- butoxy carbonyl), mono C_{_{1- 6}}alkyl -carbamoyl (Such as example and methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl), di- C_{_{1- 6}}alkyl -carbamoyl (Such as example and dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl, ethyl methyl carbamoyl), C_{_{1- 6}}alkyl sulfonyl, formyl amino, halogenation which halogenation is possible to be done C_{_{1- 6}}alkyl -carboxamide, C_{_{1- 6}}alkoxy -carboxamide which is possible to be done

(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基などが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0079]

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香族基」としては、前記 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」および「芳香族基」が用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0080]

R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、窒

(Such as example and methoxy carboxamide, ethoxy carboxamide, propoxy carboxamide, butoxy carboxamide), C_{1-6} alkyl sulfonyl amino (Such as example and methyl sulfonyl amino, ethyl sulfonyl amino), C_{1-6} alkyl -carbonyl oxy (Such as example and acetoxyl, propanoyl oxy), C_{1-6} alkoxy -carbonyl oxy (Such as example and methoxycarbonyl oxy, ethoxy carbonyl oxy, propoxy carbonyl oxy, butoxy carbonyl oxy), mono C_{1-6} alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and methyl carbamoyl oxy, ethyl carbamoyl oxy), the di- C_{1-6} alkyl -carbamoyl oxy (Such as example and dimethyl carbamoyl oxy, diethyl carbamoyl oxy), you can list optionally substituted aromatic group etc.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0079]

Here, in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", "halogenation C_{3-6} cycloalkyl which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkyl thio which is possible to be done" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

"halogenation C_{1-6} alkyl -carbonyl which is possible to be done" "halogenation C_{1-6} alkyl sulfonyl which is possible to be done" "halogenation C_{1-6} alkyl -carboxamide which is possible to be done" As, in aforementioned "optionally substituted C_{7-19} aralkyl", it can use those which it illustrated "substituent" as.

In "optionally substituted aromatic group", it illustrated "substituent" and it can use "aromatic group" in "optionally substituted ring condition basis" which is shown with aforementioned Ar^1 "substituent" and "aromatic group" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

[0080]

With nitrogen atom where $R^{1/2}$ and $R^{2/1}$ are adjacent in "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle" which is formed, including nitrogen atom of at least one other than for example carbon

素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環が挙げられる。

具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、4,5-ジヒドロ-イミダゾールおよびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。

なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。

置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0081】

R^1 および R^2 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキルであり、さらに好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどである。

また、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イルなどを形成する場合も好ましい。

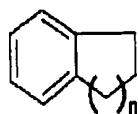
また、 R^1 および R^2 の少なくとも一方が、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示す場合が好ましく、特に、 R^1 および R^2 が共に置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示す場合が好適である。

【0082】

R^2 は、Ar とともにスピロ環を形成していてもよい。

例えば Ar が式

【化 54】



(式中、n は 1 ないし 4 の整数を示す)で表される環であり、Y がメチレンである場合、 R^2 は Ar と

atom "nitrogen-containing heterocycle" as, 1 through 3 which is chosen from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom you can list 3 or 8 -member nitrogen-containing heterocycle furthermore may include heteroatom.

As embodiment, for example aziridine, azetidine, morpholine, thiomorpholine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, hexamethylene imine, heptamethylene imine, hexahydro pyrimidine, 1, 4- [jiazepan], 4 and 5 -dihydro -imidazole and you can list these unsaturated ring amine (Example, such as 1, 2, 5 and 6 -tetrahydropyridine) etc.

morpholine, piperidine, piperazine, pyrrolidine etc is desirable even among them.

In said "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle", in for example aforementioned "optionally substituted 5 to 7 member saturated ring amino", "substituent" as, it can use those which it illustrated "substituent" as.

number of substituents is, for example 1 to 5, preferably 1 through 3.

When number of substituents is 2 or more, each substituent may be being same, differing.

【0081】

$R^{¹}$ and $R^{²}$, with preferably, $C^{₁₋₆}$ alkyl, furthermore are preferably, methyl, ethyl, propyl etc.

In addition, when $R^{¹}$ and with nitrogen atom where $R^{²}$ is adjacent piperidino, pyrrolidine -1-yl, piperazine -1-yl etc are formed, it is desirable.

In addition, at least one of $R^{¹}$ and $R^{²}$, when optionally substituted $C^{₁₋₆}$ alkyl is shown is desirable, especially, when $R^{¹}$ and $R^{²}$ together show optionally substituted $C^{₁₋₆}$ alkyl ideal.

【0082】

$R^{²}$ with Ar may form spiro ring.

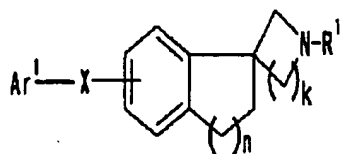
for example Ar formula

【Chemical Formula 54】

When with ring which is displayed with (In Formula, n shows integer of 1 to 4.), Y is the methylene, $R^{²}$ with

もにスピロ環を形成することができ、該スピロ環としては、例えば

【化 55】



(式中、k(Ar 環と N とを-(CH₂)ₖ-で連結する)は 1 ないし 4 の整数を、その他の記号は前記と同意義を示す)などが挙げられる。

【0083】

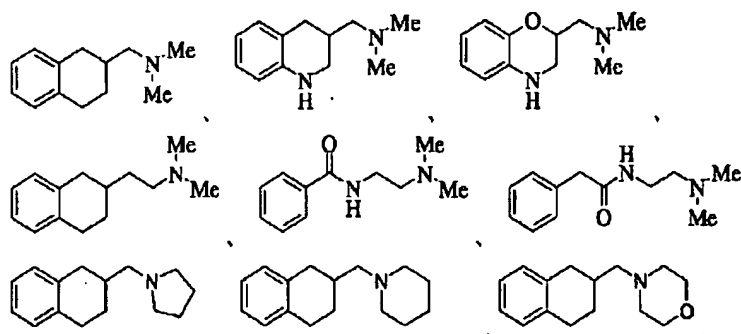
R²は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。

ここで、「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記 R¹と R²とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」として例示したものが挙げられる。

【0084】

式(I)において、部分構造式:Ar-Y-N(R¹)R²(式中の記号は前記と同意義を示す)の好適な例としては、例えば

【化 56】



【化 57】

Ar to be able form spiro ring, as said spiro ring, for example

[Chemical Formula 55]

You can list (In Formula, as for k (Ar ring and N - with (CH₂)_k) k- hitch it does) integer of 1 to 4 , as for theother symbol same meaning as description above is shown.) etc.

[0083]

R² with nitrogen atom and Y which are adjacent may form the optionally substituted nitrogen-containing heterocycle .

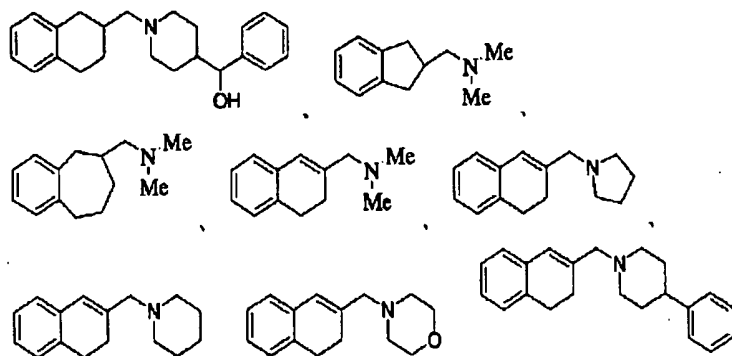
Here, "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle " as, you can list those which it illustrated with theaforementioned R¹ and nitrogen atom where R² is adjacent itforms "optionally substituted nitrogen-containing heterocycle " as.

[0084]

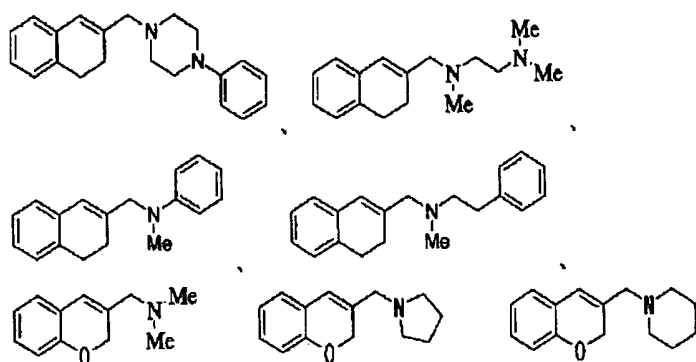
In Formula (I), as preferred example of partial structure type:Ar-Y-N (R¹) R² (symbol in Formula shows same meaning as description above.), the for example

[Chemical Formula 56]

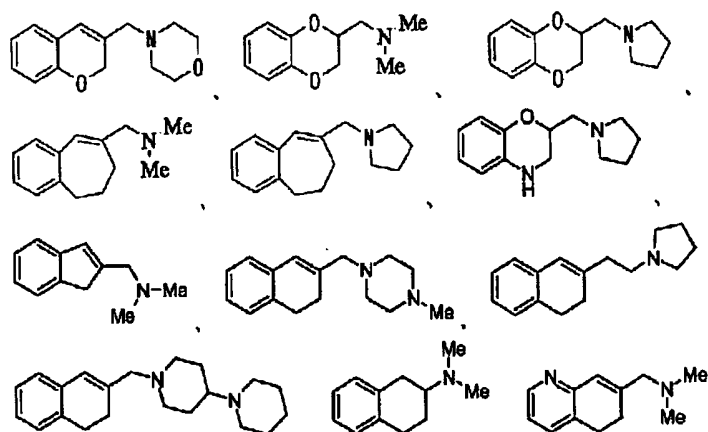
[Chemical Formula 57]



[Chemical Formula 58]



[Chemical Formula 59]

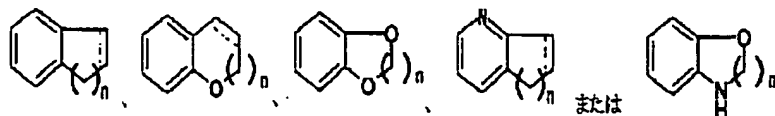


Such as is listed.

[0085]

Among compound which are displayed with Formula (I), Ar
therespective optionally substituted system

[Chemical Formula 60]

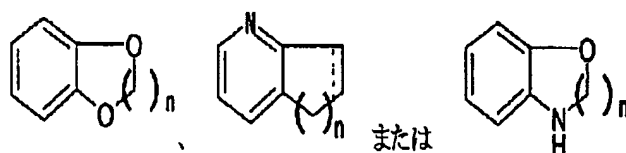


[式中、----- は単結合または二重結合を、n は 1 ないし 4 の整数を示す]で示される環;X が -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- または -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す);Y が主鎖の原子数 1 ないし 6 のスペーサー;[ただし、X が -SO₂NH- であるとき、Ar は、それぞれ置換基を有していてもよい]

Ring which is shown with [In Formula, as for ----- single bond or double bond, as for n integer of 1 to 4 it shows]; X -CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}- or -SO₂NR^{8c}- (R^{8c} shows hydrogen atom or C₁₋₆alkyl .);Y spacer ; of number of atoms 1 through 6 of main chain [However, when X -SO₂NH- being, as for Ar, respective optionally substituted]

【化 61】

[Chemical Formula 61]



(式中の記号は前記と同意義を示す)で示される環であり;X が -CONH-, かつ Ar がベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンズオキサゾールまたはテトラヒドロベンズオキサゼピンのいずれかであるとき、Ar¹ は置換基を有していてもよいビフェニルでない]である化合物(ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)、すなわち、式(I')で表される化合物(ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)は、新規化合物である。

When; X -CONH-, and Ar is any of benzopyran, dihydro benzopyran, dihydro benzoxazine, dihydro benzoxazole or the tetrahydro benz oxazepine with ring which is shown with (symbol in Formula shows same meaning as description above.), as for Ar¹ it is not a optionally substituted biphenyl] compound which is (However, N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] - 4 -biphenyl carboxamide are excluded), as for compound (However, N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] - 4 -biphenyl carboxamide are excluded) which is displayed with namely, type (I'), it is a novel compound .

また、式(I')で表される化合物の好適な例としては、式(I'-1)、(I'-2)、(I'-3)、(I'-4)、(I'-5)、(I'-6)、(I'-7)、(I'-8)、(I'-9)または(I'-10)で表される化合物などが挙げられる。

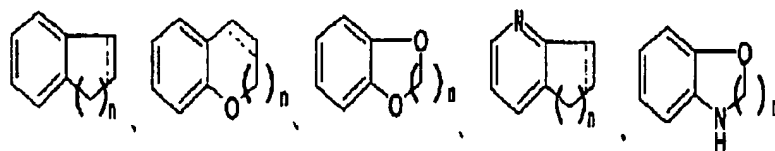
In addition, formula (I'-1), (I'-2), (I'-3), (I'-4), (I'-5), (I'-6), (I'-7), (I'-8), (I'-9) or you can list compound etc which is displayed with (I'-10) as preferred example of the compound which is displayed with type (I').

前記式(I')、(I'-1)、(I'-2)、(I'-3)、(I'-4)、(I'-5)、(I'-6)、(I'-7)、(I'-8)、(I'-9)および(I'-10)において、式

In aforementioned system (I'), (I'-1), (I'-2), (I'-3), (I'-4), (I'-5), (I'-6), (I'-7), (I'-8), (I'-9) and (I'-10), formula

【化 62】

[Chemical Formula 62]



[式中の記号は前記と同意義を示す]等で示される環は、置換可能な位置に、さらに 1 ないし 3 個

As for ring which is shown with [symbol in Formula shows same meaning as description above] etc, in substitutable

の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、前記 Ar において例示した「置換基」が挙げられる。

なかでも、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、シアノ、ヒドロキシなどが好ましい。

【0086】

化合物(I)または(I')の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、3-クロロ安息香酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

例えば、化合物(I)または(I')は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。

position, furthermore 1 through 3 optionally substituted.

As substituent a this way, you can list "substituent" which was illustrated in aforementioned Ar.

C₁₋₆ alkyl-carbonyl, halogenation which, formyl, halogenation is possible even among them to be done the C₁₋₆ alkyl sulfonyl, halogenation which is possible to be done C₁₋₆ alkyl which is possible to be done (Such as example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl), cyano, hydroxy etc is desirable.

【0086】

compound (I) or as salt of (I'), of for example inorganic base of salt, ammonium salt, organic base of salt, inorganic acid of salt, organic acid salt etc of salt, basic or acidic amino acid is listed.

As preferred example of salt of inorganic base, you can list for example sodium salt, potassium salt or other alkali metal salt; calcium salt, magnesium salt, barium salt or other alkaline earth metal salt; aluminum salt etc.

As preferred example of salt of organic base, you can list salt of the for example trimethyl amine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexyl amine, N, N- dibenzyl ethylenediamine etc.

As preferred example of salt of inorganic acid, you can list salt of the for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid etc.

As preferred example of salt of organic acid, you can list salt of the for example formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methane sulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, 3- chloro benzoic acid etc.

As preferred example of salt of basic amino acid, you can list salt of the for example arginine, lysine, ornithine, etc you can list salt of for example aspartic acid, glutamic acid etc as preferred example of the salt of acidic amino acid.

pharmacologically acceptable salt is desirable even in these salt.

for example compound (I) or (I'), when it possesses acidic functional group, alkali metal salt (Such as for example sodium salt, potassium salt), mayform alkaline earth metal salt (Such as for example calcium salt, magnesium salt, barium salt) or other inorganic salt, ammonium salt etc.

成していてもよい。

また、化合物(I)または(I')は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩;または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【0087】

化合物(I)および(I')(以下、本発明化合物と略記することがある)は、無水物、水和物のいずれであつてもよい。

水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよいさらに、本発明化合物は、同位元素(例、³H、¹⁴C、³⁵Sなど)で標識されていてもよい。

【0088】

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。

例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。

具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0089】

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1)分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

In addition, compound (I) or (I'), when it possesses basic functional group, may form acetate, sulfate, phosphate, hydrobromide or other inorganic salt; or acetate, maleate, fumarate, succinate, methane sulfonate, p-toluenesulfonic acid salt, citrate, tartrate or other organic salt.

[0087]

compound (I) and (I') (Below, the compound of this invention there are times when you briefly describe.) is good with whichever of anhydride, hydrate.

In case of hydrate, it is possible to have possessed water molecule of 0.5 or 3, furthermore, the compound of this invention may be done label with corresponding element (Such as example and ³H, ¹⁴C, ³⁵S).

[0088]

When the compound of this invention, optical isomer, configurational isomer, positional isomer, rotational isomer is contained, as it is contained, these as the compound of this invention with synthesis technique, isolation technique of itself public knowledge it can acquire each one as the single article.

When optical isomer exists in for example the compound of this invention, also optical isomer which is divided from said compound is included in the compound of this invention.

It can produce said optical isomer, with itself known method.

Concretely, optically active synthetic intermediate is used, or, following mixture of racemate of final product to conventional method, you obtain optical isomer by optical resolution doing.

[0089]

As optical separation method, it can use fractional recrystallization method, chiral column method, diastereomer method etc which is detailed below the itself known method, for example.

1) fractional recrystallization method

racemate and optically active compound (for example (+)-mandelic acid, (-)-mandelic acid, (+)-tartaric acid, (-)-tartaric acid, (+)-1-phenethylamine, (-)-1-phenethylamine, cinchonine, (-) such as -cinchonidine, brucine) with forming salt, method. which separates this with fractional recrystallization method, passing by neutralization step due to desire, obtains optical isomer of free

【0090】

2)キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。

例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM(トソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。

また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3)ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の方法(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。

例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。

一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。

分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0091】

化合物(I')のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I')に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I')に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I')に変化する化合物をいう。

[0090]

2) chiral column method

Applying racemate or its salt on column (chiral column) for optical isomer separation, method, which it separates

In case of for example liquid chromatography, ENANTIO-OVM (Tosoh supplied) or, mixture of optical isomer is added to Daicel supplied CHIRAL series or other chiral column, optical isomer is separated water and various buffer (for example phosphate buffer), as solution which organic solvent (Such as for example ethanol, methanol, isopropanol, acetonitrile, trifluoroacetic acid, diethylamine) alone or is mixed by developing.

In addition, in case of for example gas chromatography, using CP-Chirasil-DeX CB (GL Sciences, Inc. make) or other chiral column, it separates.

3) diastereomer method

After designates mixture of racemate as mixture of diastereomer with optically active reagent, and chemical reaction passing by conventional separation means (for example division recrystallization, chromatographic method etc), etc designating this as single substance, method, which obtains optical isomer by separating the optically active reagent site due to hydrolysis reaction or other chemical treatment

When for example the compound of this invention hydroxy or 1, it possesses secondary amino in intramolecular, said compound and optically active organic acid (for example MTPA { α -methoxy- α -(trifluoromethyl) phenylacetic acid}, (-)-menthoxy acetic acid etc) etc it attaches on condensation reaction and it can acquire respective ester or diastereomer of amide due to especially.

On one hand, when the compound of this invention has carboxylic acid group, said compound and optical activity amine or alcohol reagent it attaches on condensation reaction and respective amide or the diastereomer of ester is acquired due to especially.

diastereomer which is separated attaches on acid hydrolysis or basic hydrolysis reaction and is converted to optical isomer of original compound due to especially.

[0091]

As for prodrug of compound (I'), under menses condition in in-vivo reaction oxidation, reduction and hydrolysis etc happen in compound, namely enzymatic which with such as enzyme is converted to compound (I') with and stomach acid and it is compound where hydrolysis etc happens with the compound, stomach acid etc which changes in compound (I') and changes in compound (I')

化合物(I')のプロドラッグとしては、化合物(I')のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(I')のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など];化合物(I')の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I')の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);化合物(I')のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I')のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。

これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I')から製造することができる。

また、化合物(I')のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I')に変化するものであってもよい。

【0092】

本発明化合物は、自体公知の方法、例えばWO9838156、WO9532967、EP-A533266などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

例えば、本発明化合物は、以下に詳述する[製造法1]ないし[製造法6]、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

なお、原料化合物として用いられる化合物(II)ないし(XI)は、それぞれ塩として用いてもよい。

このような塩としては、前記した化合物(I)または(I')の塩として例示したものが用いられる。

【0093】

下記の[製造法1]ないし[製造法6]において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、

and changes in compound (I').

As prodrug of compound (I'), amino group of compound (I') to acylation, alkylation, phosphoric acid compound which is converted [amino group of example and compound (I') eicosanoyl conversion, alanyl conversion, pentyl amino carbonylation, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolene-4-yl) methoxycarbonyl conversion, tetrahydrofuranyl conversion and pyrrolidyl methylated, pivaloyl oxy methylated, t-butylated is done such as compound which]; hydroxy group of compound (I') acylation, alkylation, phosphoric acid conversion and to boric acid compound which is converted (hydroxy group of example and compound (I') acetylation, palmitoyl conversion, propanoyl conversion, pivaloyl conversion, succinyl conversion, fumaryl conversion, alanyl conversion and dimethylamino methyl carbonylation is done such as compound which); compound [carboxyl group of example and compound (I') ethyl esterification, phenyl esterification, carboxymethyl esterification, dimethylamino methyl esterification, pivaloyl oxy methyl esterification, ethoxy carbonyl oxy ethyl esterification, phthalidyl esterification, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolene-4-yl) methyl esterification, cyclohexyloxy carbonyl ethyl esterification, methyl amidation is done such as compound which] etc which esterification, amidation is done you can list carboxyl group of compound (I').

With itself known method it can produce these compound from compound (I').

In addition, prodrug of compound (I') seems that from Hirokawa Shoten 1990 publication "Development of drug" Vol.7 molecular design 163page is stated in 198 page, it is possible to besomething which with physiological condition changes in compound (I').

【0092】

As for the compound of this invention, method of stating in itself known method, for example WO 9838156, WO 9532967, EP -A533266 etc. Or following to method which quasi- is made this, it can produce.

Below you detail for example the compound of this invention, [production method 1] or [production method 6], or it can produce with method which corresponds to this.

Furthermore, compound which is used as starting material compound (II) or it is possible to use (XI), respectively as salt.

As salt a this way, it can use those which it illustrated before compound which was inscribed (I) or as salt of (I').

【0093】

Description below [production method 1] or in [production method 6], when alkylation reaction, hydrolysis reaction,

エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。

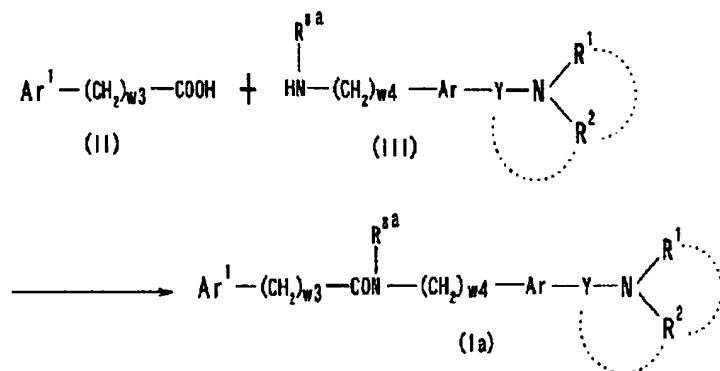
このような方法としては、例えばオーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第 2 版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989 年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989 年刊等に記載の方法などが挙げられる。

【0094】

[製造法 1] 式 (I) において X が $-(CH_2)_{w3}CONR^{8a}(CH_2)_{w4}-$ である化合物 (Ia) は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)

[化 63]



[式中、 R^{8a} は水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルを; その他の記号は前記と同意義を示す]

該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

【0095】

amination reaction, esterification reaction, amidation reaction, esterification reaction, etherification reaction, oxidation reaction, reduction reaction etc is done, these reactions are done, following to itself known method.

for example Organic Functional Group Preparations (organic FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 2 nd edition, Academic Press corporations (Academic Press, Inc.) 1989 publications; you can list method etc which is stated in comprehensive *organic *trans formation (Comprehensive organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989 publication etc as the method a this way.

[0094]

X - as for compound (Ia) which is a $(CH_2)_{w3}CONR^{8a}(CH_2)_{w4}-$, is produced with for example below-mentioned amidation reaction in [production method 1] Formula (I).

(amidation reaction)

[Chemical Formula 63]

[In Formula, as for R^{8a} hydrogen atom or C_{1-6} alkyl which halogenation is possible to be done; as for other symbol same meaning as description above it shows]

said "halogenation C_{1-6} alkyl which is possible to be done" as, in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", it can use those which it illustrated "substituent" as.

Below-mentioned "method which uses dehydration condensation agent" with "method which uses reactive derivative of carboxy" is included in said "amidation reaction".

[0095]

i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III)、1 ないし 5 当量の化合物(II)、および 1 ないし 2 当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。

必要に応じ、1 ないし 1.5 当量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし 5 当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。

なかでも WSC が好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくは DMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくは THF)などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0096]

「塩基」としては、例えば

1)例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど)などの強塩基;

2)例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基;および

3)例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン)、DBN(1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン)などのアミン類;例えばピリジン、イミダゾ

method which uses i) dehydration condensation agent

compound (III), compound of 1 to 5 equivalent (II), and dehydration condensation agent of 1 or 2 equivalent, it reacts in inert solvent.

According to need, it is possible 1-hydroxybenzotriazole to (HOBT) and/or catalyst amount of 1 or 1.5 equivalent or under coexisting of base of 5 equivalent to react.

said "dehydration condensation agent" as, for example dicyclohexyl carbodiimide (DCC), 1-ethyl-3- you can list (3-dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate (WSC) etc.

WSC is desirable even among them.

"inert solvent" As, for example nitrile solvent (preferably acetonitrile), amide type solvent (preferably DMF), halogenated hydrocarbon solvent (preferably dichloromethane), you can list ether solvent (preferably THF) etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

[0096]

"base" As, for example

1) hydride of for example alkali metal or alkaline earth metal (Such as example and lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, calcium hydride), amides of alkali metal or alkaline earth metal (Such as example and lithium amide, sodium amide, lithium diisopropyl amide, lithium dicyclohexyl amide, lithium hexamethyl disilazide, sodium hexamethyl disilazide, potassium hexamethyl disilazide), lower alkoxide (Such as example and sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide) or other strong base; of alkali metal or alkaline earth metal

2) hydroxide of for example alkali metal or alkaline earth metal (Such as example and sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, barium hydroxide), carbonate of alkali metal or alkaline earth metal (Such as example and sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate), bicarbonate (Such as example and sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate) or other inorganic base; of alkali metal or alkaline earth metal and

3) for example triethylamine, diisopropyl ethylamine, N-methylmorpholine, dimethylamino pyridine, DBU (1 and 8-diazabicyclo {5.4 . 0} [undesu] - 7 -en), you can list DBN (1 and 5 -diazabicyclo {4.3 . 0} non -5-en) or other amines ;for example pyridine, imidazole, 2, 6-lutidine or

ール、2,6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常室温(0 ないし 30 deg C、以下同様)である。

反応時間は、例えば 10 ないし 24 時間である。

[0097]

ii)カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と 1 ないし 5 当量(好ましくは 1 ないし 3 当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。

必要に応じ、1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、 C_{1-6} アルキル-カルボン酸、 C_{6-10} アリール-カルボン酸または C_{1-6} アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有しているもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。

該「置換基を有しているもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシが挙げられる。

置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個である。

該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、前記「置換基を有しているもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有しているもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。

反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

[0098]

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキンド系溶媒、水などが挙げられる。

other basic heterocyclic compound or other organic base etc.

triethylamine, 4- dimethylamino pyridine etc is desirable even in base which you inscribed.

reaction temperature is room temperature (Similarity of 0 to 30 deg C, or less) usually.

reaction time for example 10 or is 24 hours.

[0097]

method which uses reactive derivative of ii) carboxy

reactive derivative of compound (II) and compound (III) of 1 to 5 equivalent (preferably 1 through 3 equivalent), it reacts in inert solvent.

According to need, it is possible to react under coexisting of the base of 1 or 10 equivalent, preferably 1 through 3 equivalent.

compound (II) "reactive derivative" as, for example acid halide (Such as example and acid chloride, acid bromide), mixed acid anhydride (Example, C_{1-6} alkyl-carboxylic acid, C_{6-10} aryl-carboxylic acid or C_{1-6} alkyl carbon dioxide such as acid anhydride), you can list active ester (Example, optionally substituted phenol, 1- hydroxybenzotriazole or N- hydroxy succinimide such as ester) etc.

In said "optionally substituted phenol", for example halogen atom (Such as example and fluorine, chlorine, bromine, iodine), C_{1-6} alkyl, halogenation which nitro, halogenation is possible to be done you can list C_{1-6} alkoxy which is possible to be done "substituent" as.

number of substituents is for example 1 to 5.

said "halogenation C_{1-6} alkyl which is possible to be done", "halogenation C_{1-6} alkoxy which is possible to be done" as, in aforementioned "optionally substituted ring condition basis", it can use those which it illustrated "substituent" as.

As embodiment of "optionally substituted phenol", you can list for example phenol, penta chlorophenol, pentafluorophenol, p-nitrophenol etc.

reactive derivative is preferably acid halide.

[0098]

"inert solvent" As, you can list for example ether solvent, halogenated hydrocarbon solvent, aromatic type solvent, nitrile solvent, amide type solvent, ketone solvent, sulfoxide solvent, water etc.

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。

該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常-20 deg C ないし 50 deg C、好ましくは室温である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 1 ないし 18 時間である。

【0099】

化合物(III)は、自体公知の方法により製造することができる。

例えば、6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンまたはその塩は、WO9838156 に記載の方法にしたがって製造することができる。

また、6-アミノ 2,3-ジヒドロ-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール、6-アミノ-3,4-ジヒドロ-4-(2-ジメチルアミノエチル)-2H-1,4-ベンゾオキサジンなどは、WO9532967 に記載の方法にしたがって製造することができる。

上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」は、式: $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w3}-\text{SO}_2\text{OH}$ (式中の記号は前記と同意義を示す)で表されるスルホン酸、または式: $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w3}-\text{SOOH}$ (式中の基号は前記と同意義を示す)で表されるスルフィン酸から、それぞれ対応するスルホンアミド誘導体またはスルフィンアミド誘導体を製造する場合にも適用することができる。

【0100】

[製造法 2] 式 (I) において X が $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ である化合物(Ib)は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

(エステル化反応)

【化 64】

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile, THF, dichloromethane, chloroform etc is desirable even among them.

"base" As, it can use those which are similar to description above.

said base is preferably, sodium hydride, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, triethylamine, pyridine etc.

reaction temperature usually - is 20 deg C or 50 deg C, preferably room temperature .

reaction time, usually 5 min or 40 hours, is preferably 1 through 18 time.

【0099】

It can produce compound (III), with itself known method .

Following to method which is stated in WO 9838156 it can produce the for example 6*amino -2- (N, N- dimethylamino) methyl tetralin or its salt .

In addition, 6 -amino 2, 3- dihydro -1- (2 -dimethylamino ethyl) - 1 H-indole, 6-amino -3, 4- dihydro -4- (2 -dimethylamino ethyl) - following to method which is stated in WO 9532967 it can produce 2 H-1, 4- benzooxazine etc.

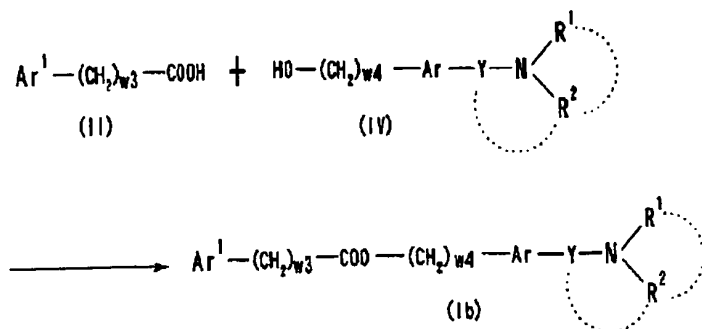
When from sulfonic acid, which is displayed with type: $\text{Ar}^{<\text{sup}>1</sup>-}(\text{CH}^{<\text{sub}>2</sub>)}^{<\text{sub}>w3</sub>}-\text{SO}^{<\text{sub}>2</sub>}\text{OH}$ (symbol in Formula shows same meaning as description above.) or sulfinic acid which is displayed with type: $\text{Ar}^{<\text{sup}>1</sup>-}(\text{CH}^{<\text{sub}>2</sub>)}^{<\text{sub}>w3</sub>}-\text{SOOH}$ (Basis in Formula shows same meaning as description above.), sulfonamide derivative or sulfine amide derivative which corresponds respectively is produced, it can be adapted above-mentioned "method which uses reactive derivative of carboxy ".

【0100】

X - as for compound (Ib) which is a $(\text{CH}^{<\text{sub}>2</sub>)}^{<\text{sub}>w3</sub>}\text{COO}(\text{CH}^{<\text{sub}>2</sub>)}^{<\text{sub}>w4</sub>-}$, is produced with for example below-mentioned esterification reaction in [production method 2] Formula (I).

(esterification reaction)

[Chemical Formula 64]



[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(IV)とを、不活性溶媒中で反応させる。

本反応は、通常、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に行われる。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記と同様のものが用いられる。

なかでも、酸ハライドが好ましい。

[0101]

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキンド系溶媒などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。

該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常-20 deg Cないし50 deg C、好ましくは室温である。

反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

[0102]

[製造法3]式(I)においてXが $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w2}-$ である化合物(Ic)は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。

[symbol in Formula shows same meaning as description above]

reactive derivative of compound (II) and compound (IV) of 1 to 5 equivalent (preferably 1 through 3 equivalent), it reacts in inert solvent.

this reaction, usually, is done under coexisting of base of 1 or 10 equivalent, preferably 1 through 3 equivalent.

compound (II) "reactive derivative" as, it can use those which are similar to description above.

acid halide is desirable even among them.

[0101]

"inert solvent" As, you can list for example ether solvent, halogenated hydrocarbon solvent, aromatic type solvent, nitrile solvent, amide type solvent, ketone solvent, sulfoxide solvent etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile, dichloromethane, chloroform etc is desirable even among them.

"base" As, it can use those which are similar to description above.

said base is preferably, sodium hydride, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, triethylamine, pyridine etc.

reaction temperature usually - is 20 deg C or 50 deg C, preferably room temperature.

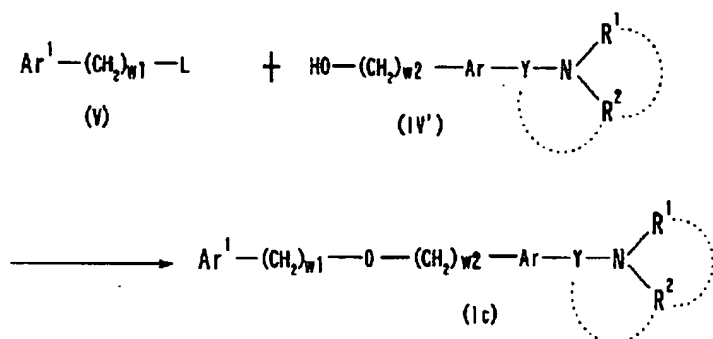
reaction time, usually 5 min or 40 hours, is preferably 1 through 18 time.

[0102]

X - as for compound (Ic) which is a $(\text{CH}_2)_{w1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w2}-$, is produced with for example below-mentioned etherification reaction is [production method 3] Formula (I)

(エーテル化反応)

[化 65]



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

Lで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルまたは C₁₋₆ アルコキシなどが挙げられる。

置換基の数は、例えば1ないし3個である。

「置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子(例、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである。

[0103]

化合物(IV')と約1ないし5当量(好ましくは1ないし2当量)の化合物(V)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。

reaction in [production method 3] Formula (I).

(etherification reaction)

[Chemical Formula 65]

[In Formula, as for L leaving group, as for other symbol the same meaning as description above it shows]

It is shown with L, for example halogen atom (Such as example and chlorine, bromine, iodine), C_{>1-6}alkyl sulfonyloxy which halogenation is possible to be done (Such as example and methane sulfonyloxy, ethane sulfonyloxy, trifluoromethane sulfonyloxy), you can list optionally substituted C_{>6-10}aryl sulfonyloxy, hydroxy etc "leaving group" as.</sub></sub>

In said "optionally substituted C_{>6-10}aryl sulfonyloxy", for example halogen atom (Such as example and chlorine, bromine, iodine), you can list C_{>1-6}alkyl or C_{>1-6}alkoxy etc which halogenation is possible to be done "substituent" as.</sub></sub></sub>

number of substituents is for example 1 through 3.

As embodiment of "optionally substituted C_{>6-10}aryl sulfonyloxy", you can list benzene sulfonyloxy, p-toluene sulfonyloxy, 1-naphthalene sulfonyloxy, 2-naphthalene sulfonyloxy etc.</sub>

said "leaving group", preferably, halogen atom (Such as example and chloro, bromo, iodo), is methane sulfonyloxy, trifluoromethane sulfonyloxy, p-toluene sulfonyloxy etc.

[0103]

compound (IV') with compound (V) of approximately 1 to 5 equivalent (preferably 1 or 2 equivalent), it reacts under coexisting of base and in inert solvent.

"base" As, it can use those which are similar to description above.

該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。

塩基の使用量は、通常化合物(V)に対して約 1 ないし 5 当量である。

【0104】

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキンド系溶媒、水などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は約 -20 deg C ないし 100 deg C、好ましくは室温ないし 80 deg C である。

反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 1 日である。

【0105】

上記製造法において、脱離基がヒドロキシである場合は、通常、光延反応を用いることができる。

該光延反応では、化合物(V)と 0.5 ないし 5 当量(好ましくは 1 ないし 1.5 当量)の化合物(IV')とを、0.5 ないし 5 当量(好ましくは 1 ないし 1.5 当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキンド系溶媒などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

反応温度は、通常 -20 deg C ないし 50 deg C、好ましくは室温である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 1 ないし 18 時間である。

【0106】

化合物(IV')は、自体公知の方法により製造することができる。

said base is preferably, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate, triethylamine, N-methylmorpholine, pyridine etc.

amount used of base is approximately 1 to 5 equivalent usually vis-a-vis the compound (V).

[0104]

"inert solvent" As, you can list for example alcoholic solvent, ether solvent, halogenated hydrocarbon solvent, aromatic type solvent, nitrile solvent, amide type solvent, ketone solvent, sulfoxide solvent, water etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile, N, N- dimethylformamide (DMF), acetone, ethanol, pyridine etc is desirable even among them.

reaction temperature is approximately - 20 deg C or 100 deg C, preferably room temperature or 80 deg C.

reaction time is for example approximately 0.5 hours or 1 day.

[0105]

In above-mentioned production method, when leaving group is hydroxy, usually, Mitsunobu reaction can be used.

With said Mitsunobu reaction, compound (V) with compound (IV') of 0.5 or 5 equivalent (preferably 1 or 1.5 equivalent), it reacts under coexisting of acetyl dicarboxylic acid ethyl of 0.5 or 5 equivalent (preferably 1 or 1.5 equivalent), in the inert solvent.

As inert solvent, you can list for example ether solvent, halogenated hydrocarbon solvent, aromatic type solvent, nitrile solvent, amide type solvent, ketone solvent, sulfoxide solvent etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile, dichloromethane, chloroform etc is desirable even among them.

reaction temperature usually - is 20 deg C or 50 deg C, preferably room temperature.

reaction time, usually 5 min or 40 hours, is preferably 1 through 18 time.

[0106]

It can produce compound (IV'), with itself known method.

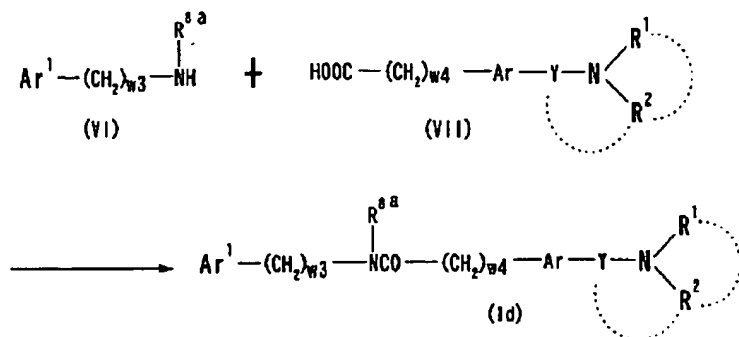
例えば、3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリノール、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-ヒドロキシテトラリン、6-ヒドロキシ-2-ピペリジノメチルテトラリン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-ヒドロキシテトラリン、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-7-ヒドロキシテトラリン、6-ヒドロキシ-2-(N-メチルアミノ)メチルテトラリンなどは、WO9838156 に記載された方法にしたがって製造することができる。

【0107】

[製造法 4] 式 (I) において X が $-(CH_2)_{w3}NR^{8a}CO(CH_2)_{w4}-$ である化合物 (Id) は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)

【化 66】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本製造法は、前記した製造法 1 に準じて行われる。

【0108】

[製造法 5] 式 (I) において X が $-(CH_2)_{w5}NHCONR^{8a}(CH_2)_{w6}-$ である化合物 (Ie) は、例えば下記ウレア化反応によって製造される。

(ウレア化反応)

【化 67】

for example 3- (N, N- dimethylamino) methyl -1, 2, 3, 4- tetrahydro -7-quinolinol , 2- (N, N- dimethylamino) methyl *6*hydroxy tetralin , 6*hydroxy -2- piperidino methyl tetralin , 2- [2 - (N, N- dimethylamino) ethyl] - 6 -hydroxy tetralin , 2- following to method which is stated in WO 9838156 it can produce (N, N- dimethylamino) methyl *7*hydroxy tetralin , 6*hydroxy -2- (N- methylamino) methyl tetralin etc.

【0107】

X - as for compound (Id) which is a $(CH_{2w3})NR^{8a}CO(CH_{2w4})-$ is produced with for example below-mentioned amidation reaction in [production method 4] Formula (I).

(amidation reaction)

[Chemical Formula 66]

[symbol in Formula shows same meaning as description above]

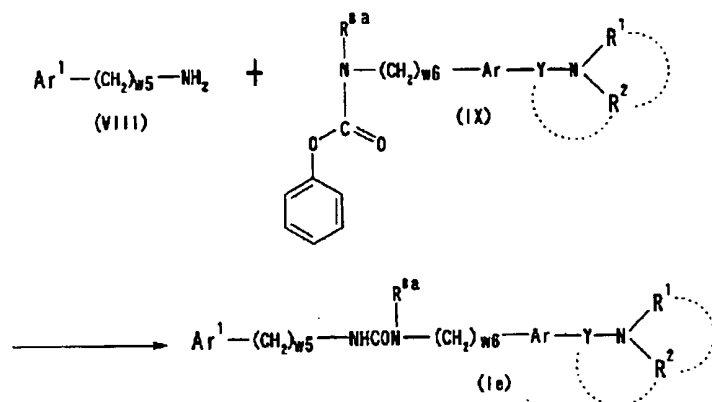
This production method is done before according to production method 1 which was inscribed.

【0108】

X - as for compound (Ie) which is a $(CH_{2w5})NHCONR^{8a}(CH_{2w6})-$ is produced with for example below-mentioned urea-forming reaction in [production method 5] Formula (I).

(urea-forming reaction)

[Chemical Formula 67]



[式中の記号は前記と同意義を示す]

【0109】

化合物(IX)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)化合物(VIII)とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させる。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。

該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、アセトニトリル、DMF、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常約-20 deg C ないし 100 deg C、好ましくは室温ないし 80 deg C である。

反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 1 日である。

【0110】

[製造法 6]式(I)において Ar¹ が置換基を有していてもよい環集合芳香族基(Ar²-Ar³)である化合物(If)は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

(アリールカップリング反応)

[symbol in Formula shows same meaning as description above]

[0109]

compound (IX) with 1 to 5 equivalent (preferably 1 or 1.5 equivalent) compound (VIII), it reacts under coexisting of base and in inert solvent.

"base" As, it can use those which are similar to description above.

said base is preferably, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, triethylamine, pyridine etc.

"inert solvent" As, you can list for example alcoholic solvent, ether solvent, halogenated hydrocarbon solvent, aromatic type solvent, nitrile solvent, amide type solvent, ketone solvent, sulfoxide solvent, water etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

acetonitrile, DMF, acetone, ethanol, pyridine etc is desirable even among them.

reaction temperature usually is approximately - 20 deg C or 100 deg C, preferably room temperature or 80 deg C.

reaction time is for example approximately 0.5 hours or 1 day.

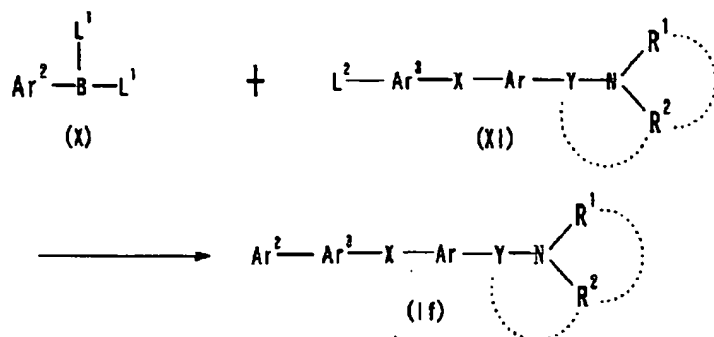
[0110]

compound (If) where Ar¹ is optionally substituted ring gathering aromatic group (Ar²-Ar³) in [production method 6] Formula (I) can also produce with for example below-mentioned aryl coupling reaction.

(aryl coupling reaction)

【化 68】

[Chemical Formula 68]



[式中、Ar²およびAr³は、それぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を;L¹はヒドロキシあるいはC₁₋₆アルキルを;L²はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを;その他の記号は前記と同意義を示す]

[In Formula, as for Ar² and Ar³, respective optionally substituted monocyclic aromatic group or condensed aromatic group ; as for L¹ hydroxy or C₁₋₆alkyl ; as for L² halogen (preferably chlorine , bromine) or trifluoromethane sulfonyloxy ; as for other symbol same meaning asdescription above it shows]

【0111】

[0111]

Ar² および Ar³ で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記 Ar¹ として例示したものが用いられる。

It can use those which it illustrated, as aforementioned Ar² "substituent ", "monocyclic aromatic group ", "condensed aromatic group " as in "optionally substituted monocyclic aromatic group or condensed aromatic group " which is shown with Ar² and Ar³.

とりわけ、Ar² および Ar³ が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、Ar²-Ar³ が置換基を有していてもよいビフェニリルである場合が好ましい。

Especially, Ar² and Ar³, when with optionally substituted phenyl , Ar²-Ar³ is optionally substituted biphenyl together are desirable.

アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ ケミカ スカンジナビア(Acta. Chemica Scandinavia), 221-230 頁、1993 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

As for aryl coupling reaction , itself known method , for example Acta Quimica [sukanjinabia] (Acta. Chemica Scandinavia), method of stating in 221 - 230 page , 1993 etc. Or following to method which corresponds to this, it is possible todo.

【0112】

[0112]

化合物(X)と1ないし3当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(XI)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させる。

compound (X) with compound (XI) of 1 through 3 equivalent (preferably 1 or 1.5 equivalent), it reacts under existingof base and transition metal catalyst and in inert solvent .

該「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。

said "base " as, it can use those which are similar to descriptionabove.

該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。

said base is preferably , sodium carbonate , sodium hydrogen carbonate etc.

「塩基」の使用量は、例えば化合物(XI)に対して、約1ないし10当量である。

amount used of "base " approximately is 1 or 10 equivalent vis-a-vis for example compound (XI).

「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム

"transition metal catalyst " As, you can list for example

触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。

該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。

該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などが挙げられる。

該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物(XI)に対して、約 0.01 ないし 1 当量、好ましくは約 0.01 ないし 0.5 当量である。

反応温度は、室温ないし 150 deg C、好ましくは約 80 deg C ないし 150 deg C である。

反応時間は、例えば約 1 ないし 48 時間である。

該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などが挙げられる。

これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

【0113】

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。

前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。

前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。

前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。

前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジ

palladium catalyst, nickel catalyst etc.

said "palladium catalyst" as, for example tetrakis (triphenyl phosphine) palladium (0), you can list palladium acetate, bis (triphenyl phosphine) palladium (II) chloride, palladium -carbon etc.

said "nickel catalyst" as, you can list for example tetrakis (triphenyl phosphine) nickel (0) etc.

amount used of said "transition metal catalyst" approximately 0.01 or 1 equivalent, preferably approximately 0.01 or 0.5 equivalent vis-a-vis compound (XI).

reaction temperature room temperature or is 150 deg C, preferably approximately 80 deg C or 150 deg C.

reaction time is for example approximately 1 to 4 8-hour.

said "inert solvent" as, you can list for example water and alcoholic solvent, aromatic type solvent etc.

Mixing 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use these.

Water and ethanol, toluene or other alone or mixed solvent of these 2 kinds or more is desirable even among them.

[0113]

Description above "alcoholic solvent" as, it can use for example methanol, ethanol, isopropanol, t-butanol etc.

Description above "ether solvent" as, for example diethyl ether, tetrahydrofuran (THF), it can use 1 and 4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane etc.

Description above "halogenated hydrocarbon solvent" as, it can use for example dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, carbon tetrachloride etc.

Description above "aromatic type solvent" as, it can use for example benzene, toluene, xylene, pyridine etc.

Description above "hydrocarbon solvent" as, it can use for example hexane, pentane, cyclohexane etc.

Description above "amide type solvent" as, for example N,N-dimethylformamide (DMF), it can use N,N-dimethylacetamide, N-methyl pyrrolidone etc.

Description above "ketone solvent" as, it can use for example acetone, methylethyl ketone etc.

Description above "sulfoxide solvent" as, it can use for

メチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。

前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

[0114]

かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。

該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリアルカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

[0115]

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。

これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

[0116]

カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{7-11} アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。

example dimethyl sulfoxide (DMSO) etc.

Description above "nitrile solvent " as, it can use for example acetonitrile , propionitrile etc.

[0114]

In the compound of this invention which it acquires in this way, functional group of intramolecular can also convert to functional group of objective due to especially combining the chemical reaction of itself public knowledge .

As example of said chemical reaction , you can list oxidation reaction , reduction reaction , alkylation reaction , hydrolysis reaction , amination reaction , esterification reaction , aryl coupling reaction , deprotection reaction etc.

[0115]

At time of each reacting description above, when starting material compound it possesses amino , carboxy , hydroxy , carbonyl as substituent , target compound can be acquired by the fact that kind of protecting group which is used for these bases generally with peptide chemistry etc may be introduced, after reacting according to need protecting group removes.

As protecting group of amino , for example formyl , C_{1-6} alkyl -carbonyl (Such as example and acetyl , propanoyl) , C_{1-6} alkoxy -carbonyl (Such as example and methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl , t-butoxy carbonyl) , benzoyl , C_{7-10} aralkyl -carbonyl (Such as example and benzyl carbonyl) , C_{7-14} aralkyloxy -carbonyl (Such as example and benzyloxycarbonyl , 9-fluorenyl methoxycarbonyl) , trityl , phthaloyl , N, N- dimethylamino methylene , silyl (Such as example and trimethylsilyl , triethyl silyl , dimethylphenyl silyl , t- butyl dimethyl silyl , t- butyl diethyl silyl) , it can use C_{2-6} alkenyl (Example, such as 1 -allyl) etc.

As for these groups, 1 through 3 halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine) , C_{1-6} alkoxy (Such as example and methoxy , ethoxy , propoxy) or optionally substitutable . with such as nitro

[0116]

As protecting group of carboxy , for example C_{1-6} alkyl (Such as example and methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , t- butyl) , C_{7-11} aralkyl (Such as example and benzyl) , phenyl , trityl , silyl (Such as example and trimethylsilyl , triethyl silyl , dimethylphenyl silyl , t- butyl dimethyl silyl , t- butyl diethyl silyl) , it can use C_{2-6} alkenyl (Example, such as 1 -allyl) etc.

これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0117】

ヒドロキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C₇₋₁₀ アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C₁₋₆ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C₇₋₁₀ アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆ アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。

これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆ アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピルなど)、C₁₋₆ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ-C₁₋₆ アルキルアセタールなど)などが用いられる。

【0118】

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。

例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0119】

本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。

また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単

As for these groups, 1 through 3 halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine), C₁₋₆alkoxy (Such as example and methoxy , ethoxy , propoxy) or optionally substitutable . with such as nitro

【0117】

As protecting group of hydroxy , for example C₁₋₆alkyl (Such as example and methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , t- butyl), phenyl , trityl , C₇₋₁₀aralkyl (Such as example and benzyl), formyl , C₁₋₆alkyl -carbonyl (Such as example and acetyl , propanoyl),benzoyl , C₇₋₁₀aralkyl -carbonyl (Such as example and benzyl carbonyl), 2-tetrahydropyranyl , 2- tetrahydrofuranlyl , silyl (Such as example and trimethylsilyl , triethyl silyl , dimethylphenyl silyl , t- butyl dimethyl silyl , t- butyl diethyl silyl), it can use C₂₋₆alkenyl (Example, such as 1 -allyl) etc.

As for these groups, 1 through 3 halogen atom (Such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine), C₁₋₆alkyl (Such as example and methyl , ethyl , n-propyl), C₁₋₆alkoxy (Such as example and methoxy , ethoxy , propoxy) or optionally substitutable . with suchas nitro

As protecting group of carbonyl , for example cyclic acetal (Example, such as 1 and 3 -dioxane), it can use acyclic acetal (Such as example and di- C₁₋₆alkyl acetal) etc.

【0118】

To do itself known method , for example protective groups inorganic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (Protective Groups in Organic Synthesis), according to method etc which is stated in John Wiley and Sons publication (1980) it is possible removal method of protecting group whichyou inscribed.

Method of using for example acid , base , ultraviolet , hydrazine , phenylhydrazine , N- methyl sodium dithiocarbamate , tetra butyl ammonium fluoride , palladium acetate , trialkyl silyl halide (Such as for example trimethylsilyl iodide , trimethylsilyl bromide) etc. It can use reduction method etc.

【0119】

the compound of this invention is possible isolation and purification with such as means. for example solvent extraction , liquid exchange , solvent transfer , crystallization , recrystallization , chromatography of public knowledge .

In addition but, starting material compound or its salt of the compound of this invention is possible isolation and

離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

【0120】

本発明化合物は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有するため、MCH に起因する疾患の予防・治療剤として有用である。

また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH 拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCH に起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCH に起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、記憶障害(memory disorder)、痴呆(dementia)、ホルモン障害(hormonal disorder)、性機能障害などが挙げられる。

【0121】

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。

purification with such as means of public knowledge which is similar to description above, it is possible to be offered as starting material of following step without isolating as reaction mixture that way.

【0120】

the compound of this invention in order to possess MCH receptor antagonist action which is superior, is useful as prevention and treatment agent of disorder which originates in MCH .

In addition, this the compound of this invention , poison toxicity it is low, passing oral absorbancy calling brain brain transferring/changing migration behavior is superior.

Therefore, as for melanin cohesion hormone antagonist (Below, MCH antagonist there are times when you briefly describe.) which contains the the compound of this invention , it is prescribed safely as prevention and treatment agent etc of disorder which originates in MCH vis-a-vis mammal (for example rat , mouse , Cavia (guinea pig) , such as rabbit , sheep , horse , pig , bovine , monkey , human).

Here, for example obesity [Example and malignancy mast cell symptom (malignant mastocytosis) , exogenous obesity (exogenous obesity) , it passes and the insulin characteristic obesity (hyperinsular obesity) , passes blood plasma characteristic obesity (hyperplasmic obesity) , pituitary gland characteristic obesity (hypophyseal adiposity) , decrease blood plasma characteristic obesity (hypoplasmic obesity) , shell condition gland depression obesity (hypothyroid obesity) , hypothalamus characteristic obesity (hypothalamic obesity) , symptomatic obesity (symptomatic obesity) , small children obesity (infantile obesity) , upper body obesity (upper body obesity) , the meal characteristic obesity (alimentary obesity) , characteristic depression characteristic obesity (hypogonadal obesity) , systemic mast cell symptom (systemic mastocytosis) , simple characteristic obesity (simple obesity) , Such as center characteristic obesity (central obesity)] , feeding accentuation symptom (hyperphagia) , affect disorder , memory impairment (memory disorder) , dementia (dementia) , hormone disorder (hormonal disorder) , you can list characteristic dysfunction etc as disorder which originates in MCH .

【0121】

the compound of this invention is useful diabetes , diabetes accompanying disease (Such as example and diabetic retinopathy , diabetic neurologic disease , diabetic nephropathy) , as prevention and treatment drug of arteriosclerosis , knee joint flame or other lifestyle disease .

Furthermore, the compound of this invention is useful as feeding inhibitor .

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【0122】

本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)または(I')を、そのままあるいは薬理的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【0123】

ここで、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。

また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)などが挙げられる。

【0124】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられ

MCH antagonist and pharmaceutical composition of this invention, dietary treatment method (Such as dietary treatment method of example and diabetes), can also jointly use with ergotherapy.

【0122】

MCH antagonist and pharmaceutical composition of this invention, respective compound (I) or that way or with pharmacologically acceptable carrier, following (I'), to means of itself public knowledge, are produced by fact that formulating it does.

【0123】

Here, as pharmacologically acceptable carrier, you can list solvent, solubilizer, suspending agent, isotonic agent, buffer, anesthetic etc in vehicle, lubricant, binder, disintegrating agent; liquid state formulation in the usual various organic or inorganic carrier substance, for example solid preparation as formulation material.

In addition, case of formulating, it is possible also to use the according to need, antiseptic, antioxidant, colorant, sweetener, adsorbent, humectant or other additive.

As vehicle, you can list for example lactose, sucrose, D-mannitol, starch, corn starch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid etc.

As lubricant, you can list for example magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica etc.

As binder, you can list for example crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, dextrin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, starch, sucrose, gelatin, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose etc.

As disintegrating agent, you can list for example starch, carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, carboxymethyl starch sodium, low degree of substitution hydroxypropyl cellulose (L-HPC) etc.

【0124】

As solvent, you can list for example water for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil, corn oil etc.

As solubilizer, you can list for example polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, tris aminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate etc.

る。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0125】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0126】

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、陰坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【0127】

本発明の MCH 拮抗剤中の化合物(I)の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物(I')の含有量は、例えば、それぞれ MCH 拮抗剤または医薬組成物全体の約 0.1 ないし 100 重量%

As suspending agent, you can list for example stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl amino propanoic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate or other surfactant ;for example poly vinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose or other hydrophilic polymer etc.

【0125】

As isotonic agent, you can list for example fructose, D-sorbitol, sodium chloride, glycerin, D-mannitol etc.

As buffer, you can list for example phosphate, acetate, carbonate, citrate or other buffer etc.

As anesthetic, you can list for example benzyl alcohol etc.

As antiseptic, you can list for example p-hydroxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid etc.

As antioxidant, you can list for example sulfite salt, ascorbic acid etc.

【0126】

As MCH antagonist of this invention and drug form of pharmaceutical composition, it can prescribe to oral or parenteral (Example and locality, rectal, intravenous administration etc) safely for example tablets (sugar-coated tablet, film-coated tablet is included.), powder, granule, capsules (soft capsule is included.), liquid or other oral drug ;injectable (Such as example and subcutaneous injectable, intravenous injectable, intramuscular injection agent, intraperitoneal injectable), external preparation (Such as example and nasal administration formulation, percutaneous formulation, ointment), suppository (Such as example and rectal suppository, vaginal suppository), controlled release agent (Such as example and sustained release microcapsule), as pellet, drip or other parenteral agent etc.

【0127】

content, of compound (I) in MCH antagonist of this invention and content of compound (I') in pharmaceutical composition of this invention are for example respective MCH antagonist or approximately 0.1 to 100weight % of

である。

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明の MCH 拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約 60kg)に経口投与する場合の 1 日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物(I)または(I')として、約 0.1 ないし約 500mg、好ましくは約 1 ないし約 100mg、さらに好ましくは約 5 ないし約 100mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

【0128】

本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH 拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明の MCH 拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。

このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH 拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。

これらの併用薬剤は、2 種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【0129】

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアナイド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3 アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702 などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。

該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロロプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリ

pharmaceutical composition entirety .

MCH antagonist of this invention and dose of pharmaceutical composition are selected appropriately by administration object , administration route , disorder etc.

dose of per day when oral dosage it does approximately 0.1 or approximately 500 mg , preferably approximately 1 or approximately 100 mg , furthermore preferably approximately 5 or with approximately 100 mg , dividing this quantity into 1 day 1 or several times , compound which is a active ingredient respectively (I) or (I') as , can prescribe MCH antagonist or the pharmaceutical composition of for example this invention , to adult patient (body weight approximately 60 kg) of obesity .

【0128】

MCH antagonist and pharmaceutical composition of this invention can use MCH antagonist of this invention and drug for combined use which does not cause adverse effect to the pharmaceutical composition for example "Reinforcement of remedial effect of obesity " , with "Decrease of amount used of MCH antagonist " etc as objective .

for example "diabetes treatment drug " , "diabetes accompanying disease treatment drug " , "antiobesity drug other than MCH antagonist " , "hypertension treatment drug " , "hyperlipidemia treatment drug (arteriosclerosis treatment drug) " , "arthritis treatment drug " , "anxiolytic " , you can list "antidepressant drug " etc as the drug for combined use a this way.

Combining 2 kinds or more at appropriate ratio, it is possible to use the drug for these combined use.

【0129】

Description above "diabetes treatment drug " as , you can list for example insulin resistance improvement medicine, insulin secretion promotion medicine and biguanide agent , insulin , α -glucosidase inhibitor , the β 3 adrenalin receptor agonist etc.

As insulin resistance improvement medicine, for example pioglitazone or its salt (preferably acetate) , troglitazone , rosiglitazone or its salt (preferably maleate) , you can list JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702 etc.

As insulin secretion promotion medicine, you can list for example sulfonyl urea agent .

As embodiment of said sulfonyl urea agent , for example tolbutamide , chlorpropamide , tolazamide , acetohexamide , [glikropiramido] and its ammonium salt , [glikuribekuramido] , you can list gliclazide , glimepiride etc.

メピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド (KAD-1229)、JTT-608 などが挙げられる。

【0130】

ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。

インスリンとしては、0.45 から 0.9(w/w)%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。

さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体(例、INS-1 など)であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β 3 アドレナリン受容体作動薬としては、例えば AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140 などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955 などが挙げられる。

【0131】

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレストット；エパルレストット；イミレストット；ゼナレストット；SNK-860；ゾポルレストット；ARI-509；AS-3201 などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼ C 阻害薬としては、例えば NGF、LY-333531 などが挙げられる。

for example repaglinide , nateglinide , [michigurinido] (KAD-1229) , you can list JTT-608 etc in addition to description above as insulin secretion promotion agent .

[0130]

As biguanide agent , you can list for example metformin , buformin , [fenhorumin] etc.

As insulin , you can list human insulin etc which is synthesized in the genetic engineering making use of semisynthetic human insulin ;E. coli , yeast which from insulin which is extracted from pancreas of animal insulin ;pig which is extracted from pancreas of the for example bovine , pig is synthesized to enzymatic .

As insulin , 0.9 (w/w) % also insulin zinc ;zinc chloride , sulfuric acid protamine which includes zinc and the protamine insulin zinc etc which is produced from insulin are used from 0.45.

Furthermore, insulin is good even with fragment or derivative (Such as example and INS-1) .

Furthermore, various ones such as super superquick type, superquicktype, two phases type and middle mold , persistent type are included in insulin , but it can select these appropriately due to disease of patient .

As the; α -glucosidase inhibitor , for example acarbose , [boguriboosu] , you can list miglitol , erniglitate etc.

As the; β 3 adrenalin receptor agonist , you can list for example AJ-9677, BMS -196085, SB-226552, AZ40140 etc.

for example [erugosetto] , [puramurintaido] , you can list leptin , BAY-27-9955 etc in addition to description above "diabetes treatment drug " as.

[0131]

Description above "diabetes accompanying disease treatment drug " as, you can list for example aldose reductase inhibitor , [gurikeeshon] inhibitor , protein kinase C inhibitor etc.

As aldose reductase inhibitor , for example tolrestat ;epalrestat ; [imiresutatto] ; you can list zenarestat ;SNK-860;zopolrestat ;ARI-509;AS-3201 etc.

As [gurikeeshon] inhibitor , you can list for example pimagedine etc.

As protein kinase C inhibitor , you can list for example NGF, LY-333531 etc.

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン(memantine)、ピマゲドリン(pimagedline;ALT-711)などが挙げられる。

【0132】

上記「MCH 拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミン、(S)-シブトラミン、SR-141716、NGD-95-1 などが挙げられる。

上記以外にも、「MCH 拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリブスタチンなどが挙げられる。

【0133】

上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシン II 拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸)デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ペナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸)マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121 などが挙げられる。

アンジオテンシン II 拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177 などが挙げられる。

【0134】

上記「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」としては、例えば HMG-CoA 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セ

for example alprostadiol, tiapride hydrochloride, cilostazol, hydrochloric acid mexiletine, ethyl icosapentate, memantine (memantine), you can list [pimagedorin] (pimagedline;ALT-711) etc in addition to description above "diabetes accompanying disease treatment drug" as.

【0132】

Description above "antiobesity drug other than MCH antagonist" as, you can list for example lipase inhibitor, anorexic etc.

As lipase inhibitor, you can list for example orlistat etc.

As anorexic, for example mazindol, [dekusufenfuramin], fluoxetine, sibutramine, [baiamin], (S) you can list -sibutramine, SR-141716, NGD-95-1 etc.

You can list for example [ripusutachin] etc in addition to description above "antiobesity drug other than MCH antagonist" as.

【0133】

Description above "hypertension treatment drug" as, you can list for example angiotensin converting enzyme inhibitor, calcium antagonist, potassium channel opener, angiotensin II antagonist etc.

As angiotensin converting enzyme inhibitor, for example captopril, enalapril, alacepril, (hydrochloric acid) delapril, [rijinopuriru], you can list imadapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, (hydrochloric acid) manidipine etc.

As calcium antagonist, you can list for example nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine etc.

As potassium channel opener, you can list for example levcromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121 etc.

As angiotensin II antagonist, for example losartan, [kandesarutanshirekishichiru], you can list valsartan, irbesartan, cs -866, E4177 etc.

【0134】

Description above "hyperlipidemia treatment drug (arteriosclerosis treatment drug)" as, you can list for example HMG-CoA reductase inhibitor, fibrate compound etc.

As HMG-CoA reductase inhibitor, for example pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, jp9 punch jp11, cerivastatin, itavastatin, ZD-4522 or you can list those

リバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522 またはそれらの塩(例、ナトリウム塩など)などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

[0135]

上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキンド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、ブロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

[0136]

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み合わせられていけばよい。

このような投与形態としては、例えば、1)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5)MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物、併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序

salt (Such as example and sodium salt) etc.

As fibrate compound , you can list for example bezafibrate , clonofibrate , chlofibrate , syn fibrate etc.

[0135]

Description above "arthritis treatment drug " as, you can list for example ibuprofen etc.

Description above "anxiolytic " as, you can list for example chlordiazepoxide , diazepam , oxazolam , medazepam , cloxazolam , bromazepam , lorazepam , alprazolam , fludiazepam etc.

Description above "antidepressant drug " as, you can list for example fluoxetine , fluvoxamine , imipramine , paroxetine , [saatorarin] etc.

[0136]

Before dosage time of drug for combined use which was inscribed is not limited, is possible to prescribe simultaneously the MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use, vis-a-vis the administration object , and, putting in place time difference , it is possible to prescribe.

dose of drug for combined use quasi- slips in dose which on clinic is used and is good, can select appropriately due to administration object , administration route , disorder , combination etc.

If medication configuration of drug for combined use is not limited especially and when prescribing, MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use should have been combined.

formulating doing for example 1) MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use simultaneously as medication configuration a this way, dosage of single formulation which is acquired, 2) formulating doing MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use separately, formulating doing concurrent administration , 3) MCH antagonist or pharmaceutical composition with same administration route of formulation of 2 kinds which are acquired and drug for combined use separately, putting in place time difference with same administration route of formulation of 2 kinds which are acquired dosage, 4) formulating doing MCH antagonist or pharmaceutical composition and drug for combined use separately, concurrent administration , 5) MCH antagonist or pharmaceutical composition with different administration route of formulation of 2 kinds which are

での投与)などが挙げられる。

MCH 拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0137】

本発明は、さらに「メラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも 1 種以上とを組み合わせる」とする。

ここで、「メラニン凝集ホルモン拮抗剤」は、メラニン凝集ホルモン拮抗作用を有する化合物であれば特に限定されず、ペプチド型化合物および非ペプチド型化合物のいずれであってもよい。

また、「糖尿病治療剤」、「高血圧治療剤」および「動脈硬化症治療剤」としては、前記併用薬剤として例示したものが挙げられる。

これらの薬剤は、前記した「本発明の MCH 拮抗剤と併用薬剤との組み合わせ」と同様にして用いることができる。

該医薬は、各薬剤の単独使用に比べて、「肥満症の治療効果の増強」、「MCH 拮抗剤の使用量の低減」等の優れた効果を奏する。

【0138】

【発明の実施の形態】

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は 0 ないし 30 deg C を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。

「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換赤外分

acquired and formulating doing drug for combined use separately, putting in place time difference with different administration route of formulation of 2 kinds which are acquired, dosage (Dosage with order of drug for for example MCH antagonist or pharmaceutical composition ; combined use or dosage with order of opposite) etc you can list.

It can select of MCH antagonist or proportion of pharmaceutical composition and drug for combined use, appropriately due to administration object , administration route , disorder etc.

[0137]

this invention furthermore regards "pharmaceutical which becomes combining at least 1 kind which is chosen from the melanin cohesion hormone antagonist and diabetes therapeutic agent , hypertension therapeutic agent , arteriosclerosis therapeutic agent ".

Here, "melanin cohesion hormone antagonist " is not limited, if it is a compound which possesses the melanin cohesion hormone antagonist action , especially peptide type compound and is good with whichever of nonpeptide type compound .

In addition, "diabetes therapeutic agent " , "hypertension therapeutic agent " and "arteriosclerosis therapeutic agent " as, you can list those which it illustrated as drug for aforementioned combined use.

Before you inscribed these drug , you can use "Combination with MCH antagonist of this invention and drug for combined use" with in same way.

said pharmaceutical , "Reinforcement of remedial effect of obesity " , "Decrease of amount used of MCH antagonist " or other has effect which is superior in comparison with sole use of each drug .

[0138]

[Embodiment of the Invention]

this invention furthermore is explained in detail with Reference Example , Working Example , Formulation Example , Working Example below, but these are not something which limits this invention , in addition range of this invention it is possible to change in range which does not deviate.

"room temperature " in Reference Example , Working Example below showed 0 to 30 deg C, used anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate to drying organic layer .

If you do not specially mention "%", weight percent is meant.

It measured infrared absorption spectrum , with diffuse

光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

reflection method making use of Fourier transform shape infrared spectrophotometer .

FABMS(pos)は、高速原子衝撃質量分析法 (Fast Atom Bombardment MassSpectrometry)における(+)法で測定した質量スペクトルである。

As for FABMS (pos), it is a mass spectrum which was measured with (+)method in fast atom bombardment mass spectrometry (Fast Atom Bombardment MassSpectrometry).

【0139】

【0139】

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

Other codes which are used in this text show below-mentioned meaning.

s	:	シングレット	ト(sing	l	e	t)
S	:	[shinguretsu]	SINGjp7	L	E	T)
d	:	ダブルット	(doubl	e	t)	
D	:	doublet	DOUBL	E	T)	
t	:	トリプレット	ト(trip	l	e	t)
T	:	[toripuretsu]	TRIPjp7	L	E	T)
q	クアルテツ	ト(quar	t	e	t)	
Q	[kuarutetsu]	QUARjp7	T	E	T)	
m	:	マルチプレット	ト(mu		p	e	t)
M	:	[maruchipuretsu]	MUjp7		P	E	T)
br	ブロー	ド(b	oad				
BR	blowing	B[do]	OAD				
nstan		t)					
NSTAN		T)					
Hz : ヘルツ(Hertz)							
Hz : hertz (Hertz)							
CDCl ₃ : 重クロロホルム							
CDCl ₃ <SB>3<SB>: deuteriochloroform							
DMSO-d ₆ : 重ジメチルスルホキシド							

DMSO - d6: heavy dimethyl sulfoxide			
THF : テトラヒドロフラン			
THF : tetrahydrofuran			
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド			
DMF : N,N-dimethylformamide			
DMSO	: ジメチルスルホキシド		
DMSO	:dimethyl sulfoxide		

ノプロピル)カルボジイミド

[nopuopiru]) carbodiimide

WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩

WSC : 1- ethyl -3- (3 -dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate

¹H-NMR :プロトン核磁気共鳴(通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)

<sup>1</sup>H-nmr :proton nuclear magnetic resonance (free compound was measured usually in CDCl<sub>3</sub>.)

IR : 赤外吸収スペクトル									
IR : infrared absorption spectrum									
Me : メチル									
Me:methyl									
Et : エチル									
Et:ethyl									
HOBT: 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール									
HOBT:1- hydroxy - 1 H-benzotriazole									
IPE:ジイソプロピルエーテル									
IPE:diisopropyl ether									
DMA	P : 4-ジメチル	アミ			リ				
DMA	P: 4 -dimethyl	[ami]			jp9				

【0140】

【0140】

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commision on Biochemical Nomenclatureによる

In this specification and drawing , when base and amino acid etc are indicated with code, being something which is based on standard abbreviation incode or this said field with IUPAC

略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。

またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA :デオキシリボ核酸

cDNA :相補的デオキシリボ核酸

A :アデニン

T :チミン

G :グアニン

C :シトシン

RNA :リボ核酸

mRNA :メッセンジャーリボ核酸

dATP :デオキシアデノシン三リン酸

dTTP :デオキシチミジン三リン酸

dGTP :デオキシグアノシン三リン酸

dCTP :デオキシシチジン三リン酸

ATP :アデノシン三リン酸

EDTA :エチレンジアミン四酢酸

SDS :ドデシル硫酸ナトリウム

EIA :エンザイムイムノアッセイ

Gly :グリシン

Ala :アラニン

Val :バリン

Leu :ロイシン

Ile :イソロイシン

-IUB Commision on Biochemical Nomenclature, description below it does theexample.

In addition case optical isomer is possible in regard to amino acid , ifespecially it does not state clearly, show L isomer .

DNA :deoxyribonucleic acid

cDNA :complementary deoxyribonucleic acid

A :adenine

T :thymine

G :guanine

C :cytosine

RNA :ribonucleic acid

mRNA :messenger ribonucleic acid

dATP :deoxyadenosine triphosphoric acid

dTTP :deoxy thymidine triphosphoric acid

dGTP :deoxyguanosine triphosphoric acid

dCTP :deoxy cytidine triphosphoric acid

ATP :adenosine triphosphate

EDTA :ethylenediamine tetraacetic acid

SDS :sodium dodecyl sulfate

EIA :enzyme immunoassay

Gly :glycine

Ala :alanine

Val :valine

Leu :leucine

Ile :isoleucine

Ser	:セリン
Ser	:serine
Thr	:スレオニン
Thr	:threonine
Cys	:システイン
Cys	:cysteine
Met	:メチオニン

Met	:methionine
Glu	:グルタミン酸
Glu	:glutamic acid
Asp	:アスパラギン酸
Asp	:aspartic acid
Lys	:リジン
Lys	:lysine
Arg	:アルギニン
Arg	:arginine
His	:ヒスチジン
His	:histidine
Phe	:フェニルアラニン
Phe	:phenylalanine
Tyr	:チロシン
Tyr	:tyrosine
Trp	:トリプトファン
Trp	:tryptophan
Pro	:プロリン
Pro	:proline
Asn	:アスパラギン
Asn	:asparagine
Gln	:グルタミン
Gln	:glutamine
pGl	:ピログルタミン酸

PGL	:pyroglutamic acid	
Me	:メチル基	
Me	:methyl group	
Et	:エチル基	
Et	:ethyl group	
Bu	:ブチル基	
Bu	:butyl group	
Ph	:フェニル基	
PH	:phenyl group	

サミド基

[samido] Basis

【0141】

【0141】

また、本明細書中で繁用される置換基、保護基
および試薬を下記の記号で表記する。

In addition, in this specification for complexity substituent,
protecting group and reagent which are done transcription are
done with below-mentioned symbol.

Tos		:p-トルエンスルホニル		
Tos		:p-toluenesulfonyl		
CHO		:ホルミル		
CHO		:formyl		
Bzl		:ベンジル		
Bzl		:benzyl		
Cl2Bzl		:2, 6-ジクロロベンジル		
C l2 Bzl		: 2 and 6 -di chloro benzyl		
Bom		:ベンジルオキシメチル		
Bom		:benzyloxy methyl		
Z		:ベンジルオ	キシカルボニ	ル
Z		: [benjiruo]	[kishikaruboni]	jp11

ル

jp11

Br-Z :2-ブロモベンジルオキシカルボニル

Br-Z :2- bromo benzyloxycarbonyl

Boc	:t		ーブトキシカルボニル											
Boc	:T		-butoxy carbonyl											
DNP	:ジニトロフェノール													
DNP	:di nitro phenol													
Trt	:トリチル													
Trt	:trityl													
Bum	:t	ーブトキシ			メチル									
Bum	:T	-butoxy			methyl									
ボニル														
[boniru]														
HOB								キ	シ	ズ		リ	アゾ	ル
HOB								[ki]	[shi]	[zu]		jp9	azo	jp11

-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン

- 4 -oxo -1, 2, 3- benzo triazine

HONB :1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボジイミド

HONB :1- hydroxy -5-norbornene -2, 3- di carbodiimide

DCC :N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCC :N, N' -dicyclohexyl carbodiimide

【0142】

【0142】

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

Sequence Number of sequence table of this application Specification shows arrangement below.

〔配列番号:1〕ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :1 } rat SLC-1 code is done is shown.

〔配列番号:2〕ラット SLC-1 をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :2 } rat SLC-1 code is done is shown.

〔配列番号:3〕ラット SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

entire amino acid sequence of {Sequence Number :3 } rat SLC-1 is shown.

〔配列番号:4〕5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたラット SLC-1cDNA の全塩基配列を示す。

{Sequence Number :4 } Sal I recognition sequence is added by 5 ' end , entire base sequence of rat SLC-1cDNA where in addition Spe I recognition sequence is added to 3 ' end is shown.

〔配列番号:5〕ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1mRNA の発現量を測定

riboprobe (riboprobe) which is used in order to measure amount of expression of SLC-1mRNA in each clone of

するために使用したリボプローブ(riboprobe)を示す。

〔配列番号:6〕ヒト SLC-1 をコードする cDNA を取得するために使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:7〕ヒト SLC-1 をコードする cDNA を 2 本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号:8〕ヒト SLC-1 をコードする cDNA 全塩基配列を示す。

〔配列番号:9〕ヒト SLC-1 の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号:10〕ヒト SLC-1(S)をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:11〕ヒト SLC-1(S)をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:12〕ヒト SLC-1(L)をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:13〕ヒト SLC-1(L)をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

〔配列番号:14〕5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(S) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号:15〕5' 側に Sal I 認識配列が付加され、また 3' 側に Spe I 認識配列が付加されたヒト SLC-1(L) cDNA の全塩基配列を示す。

〔配列番号:16〕ヒト SLC-1(S) 発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L) 発現 CHO 細胞の各クローンにおける SLC-1mRNA の発現量を測定するために使用したリボプローブ(riboprobe)を示す。

【0143】

参考例 1-6 で得られた配列番号:9 で表される塩基配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 は、平成 11 年 2 月 1 日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所(NIBH)に寄託番号 FERM BP-6632 として、平成 11 年 1 月 21 日から財団法人・発酵研究所(IFO)に寄託番号 IFO 16254 として寄託されている。

{Sequence Number :5 } rat SLC-1 revelation CHOcell is shown.

synthetic DNA which is used in order to acquire cDNA which {Sequence Number :6 } human SLC-1 code is done is shown.

primer which is used in order to designate cDNA which {Sequence Number :7 } human SLC-1 code is done as double strand is shown.

cDNA entire base sequence which {Sequence Number :8 } human SLC-1 code is done is shown.

entire amino acid sequence of {Sequence Number :9 } human SLC-1 is shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :10 } human SLC-1 (S) code is done is shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :11 } human SLC-1 (S) code is done is shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :12 } human SLC-1 (L) code is done is shown.

synthetic DNA which is used for screening of cDNA which {Sequence Number :13 } human SLC-1 (L) code is done is shown.

{Sequence Number :14 } Sal I recognition sequence is added by 5 ' end , entire base sequence of human SLC-1 (S) cDNA where in addition Spe I recognition sequence is added to 3 ' end is shown.

{Sequence Number :15 } Sal I recognition sequence is added by 5 ' end , entire base sequence of human SLC-1 (L) cDNA where in addition Spe I recognition sequence is added to 3 ' end is shown.

{Sequence Number :16 } human SLC-1 (S) revelation CHOcell and amount of expression of SLC-1mRNA in each clone of human SLC-1 (L) revelation CHOcell riboprobe (riboprobe) which is used in order to measure is shown.

【0143】

From 1999 January 21 days deposit has been done with plasmid which includes DNA which nucleotide sequence which is displayed with Sequence Number :9 which is acquired with Reference Example 1- 6 in Zaidan Hojin *fermentation research laboratory (IFO) as deposit number IFO 16254 the code is done transformed host Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 from 1999 February 1 day in Ministry of International Trade and Industry Agency of Industrial Science and Technology National Institute of Bioscience and Human-Technology (NIBH) as deposit number FERM

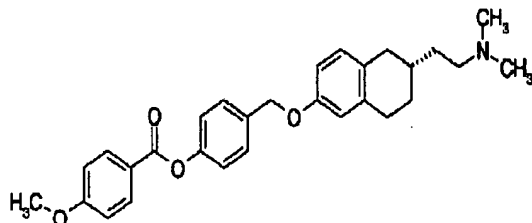
【0144】

【実施例】

参考例 1

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化 69】



2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-メトキシベンゾエート(530 mg)、トリフェニルホスフィン(430 mg)の THF 溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 0.95 g)を氷冷下滴下した。

反応液を室温で 2 時間攪拌後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(320mg)を得た。

BP-6632.

【0144】

[Working Example(s)]

Reference Example 1

2 - (R) - [2 - (N , N - dimethylamino) ethyl] - 6 - { 4 - [(4 - methoxyphenyl) carbonyl oxy] benzyloxy } tetralin

[Chemical Formula 69]

2 - (R) - [2 - (N , N - dimethylamino) ethyl] - 6 - hydroxy tetralin (300 mg), 4 - (hydroxymethyl) phenyl 4 - methoxy benzoate (530 mg), in THF solution (6 ml) of triphenyl phosphine (430 mg), diethyl azodicarboxylate (40% toluene solution , 0.95 g) under ice cooling was dripped.

reaction mixture 2 hours agitation later was concentrated with room temperature .

residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =10:1), by recrystallization (ethylacetate -hexane) passed, the title compound (320 mg) was acquired.

融点: 111-114°C.						
melting point : 111-114* .						
[α]D20 = +44.4° (0.502,	メ	タ		ル).
[;al] D20 = +44.4 deg	0.502	[me]	[ta]		jp11).

【0145】

参考例 2

N-フェニル-4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]ベンズアミド

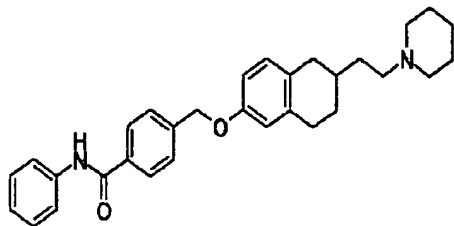
【化 70】

【0145】

Reference Example 2

N- phenyl -4- { [2 - (2 - piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } benzamide

[Chemical Formula 70]



4-([2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(300mg)の THF 懸濁液(3 ml)にトリエチルアミン(0.11 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(92 mg)の THF 溶液(0.5 ml)を氷冷下滴下し、30 分間攪拌した。

反応液を室温まで昇温し、1 時間攪拌後、氷冷下、アニリン(85 mg)の THF 溶液(0.5 ml)を滴下し、1 時間攪拌した。

更に、反応液を室温で 24 時間攪拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルと THF の混合液で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さを THF-メタノール-IPE より再結晶し、標題化合物(150 mg)を得た。

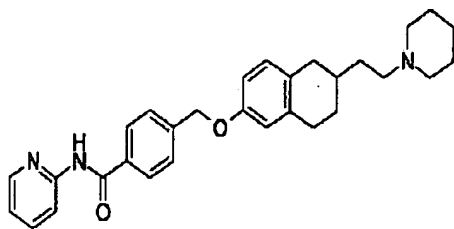
融点: 183-185 deg C.

[0146]

参考例 3

4-([2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}-N-(2-ピリジニル)ベンズアミド

[化 71]



4-([2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(300mg)の THF 懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0.11 ml)を加えた。

得られる懸濁液に、塩化トリメチルアセチル(0.095 ml)を氷冷下滴下し、30 分間攪拌した。

反応液を室温まで昇温し、1 時間攪拌後、2-アミノピリジン(110 mg)の THF 溶液(1.0 ml)を氷冷下

4 - under ice cooling it dripped THF solution (0.5 ml) of chloride trimethyl acetyl (92 mg) to THF suspension (3 ml) of { [2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } benzoic acid (300 mg) including triethylamine (0.11 ml) , 30 minute agitated.

temperature rise it did reaction mixture to room temperature , 1 hour agitation later, dripped THF solution (0.5 ml) of under ice cooling , aniline (85 mg) , 1 hour agitated.

Furthermore, reaction mixture with room temperature was extracted with mixed solution of ethylacetate and THF after 24 hours agitating, including sodium bicarbonate-saturated water .

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying concentrated.

residue recrystallization was done from THF -methanol -IPE, title compound (150 mg) was acquired.

melting point : 183-185 deg C.

[0146]

Reference Example 3

4 - { [2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } -N- (2 -pyridinyl) benzamide

[Chemical Formula 71]

4 - triethylamine (0.11 ml) was added to THF suspension (6 ml) of { [2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } benzoic acid (300 mg) .

In suspension which is acquired, under ice cooling it dripped chloride trimethyl acetyl (0.095 ml) , 30 minute agitated.

temperature rise it did reaction mixture to room temperature , 1 hour agitation later, 2-amino pyridine under ice cooling

滴下し、1 時間攪拌した。

さらに、反応液を室温で 6 時間、60 deg C で 12 時間攪拌し、6 時間加熱還流した。

反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(30 mg)を得た。

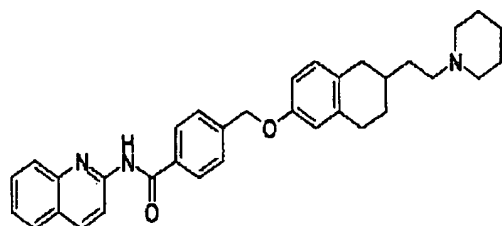
融点: 139-143 deg C.

【0147】

参考例 4

4- {[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}-N-(2-キノリニル)ベンズアミド

【化 72】



4- {[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(300mg)の THF 懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0.22 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(0.095 ml)を氷冷下滴下し、30 分間攪拌した。

反応液を室温まで昇温し、1 時間攪拌後、2-アミノキノリン(170 mg)の THF 溶液(1.0 ml)を氷冷下滴下し、室温で 12 時間攪拌した。

反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)を経て、標題化合物(45 mg)を得た。

融点: 135-138 deg C.

【0148】

dripped THF solution (1.0 ml) of (110 mg), 1 hour agitated.

Furthermore, with room temperature 12 hours it agitated reaction mixture with 6 hours , 60 deg C, 6 hours heating and refluxing did.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;THF), by recrystallization (ethylacetate -IPE) passed, the title compound (30 mg) was acquired.

melting point : 139-143 deg C.

[0147]

Reference Example 4

4 - {[2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } -N- (2 -quinoliny) benzamide

[Chemical Formula 72]

4 - under ice cooling it dripped chloride trimethyl acetyl (0.095 ml) to THF suspension (6 ml) of {[2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } benzoic acid (300 mg) including triethylamine (0.22 ml) , 30 minute agitated.

temperature rise it did reaction mixture to room temperature , 1 hour agitation later, 2-aminoquinoline under ice cooling dripped THF solution (1.0 ml) of (170 mg), 12 hours agitatedwith room temperature .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;THF), by recrystallization (ethylacetate -diisopropyl ether) passed, the title compound (45 mg) was acquired.

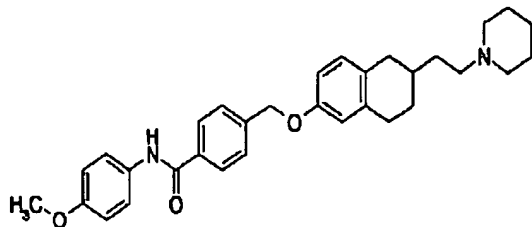
melting point : 135-138 deg C.

[0148]

参考例 5

N-(4-メトキシフェニル)-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}ベンズアミド

【化 73】



4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(170mg)、4-メトキシアニリン(53 mg)、HOBt(70 mg)および DMAP(60 mg)の DMF 溶液(2ml)に、WSCD(0.11 ml)を室温で加え、12 時間撹拌した。

反応液に 10%炭酸カリウム水溶液および水を加え、THF と酢酸エチルの混合液で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(140 mg)を得た。

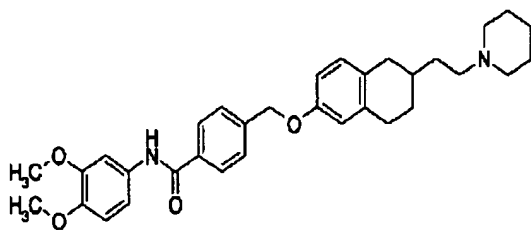
融点: 193-196 deg C

【0149】

参考例 6

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}ベンズアミド

【化 74】



4-{[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル}安息香酸(300mg)、3,4-ジメトキシアニリン(120 mg)、HOBt(120 mg)および DMAP(100 mg)の DMF 溶液(3 ml)の、WSCD(フリー体、0.2 ml)を室温で加え、12 時間撹拌した。

反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、生じ

Reference Example 5

N- (4 -methoxyphenyl) - 4 - {[2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } benzamide

[Chemical Formula 73]

4 - {[2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } benzoic acid (170 mg), 4 -methoxyaniline (53 mg), HOBt (70 mg) and it added WSCD (0.11 ml) to DMF solution (2 ml) of DMAP (60 mg), with room temperature , 12 hours agitated.

In reaction mixture it extracted with mixed solution of THF and ethylacetate including 10% aqueous potassium carbonate solution and water.

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue after refining, passing by recrystallization (THF -IPE) with alumina column chromatography (developing solvent ;THF),it acquired title compound (140 mg).

melting point : 193-196 deg C

[0149]

Reference Example 6

N- (3 and 4 -dimethoxy phenyl) - 4 - {[2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } benzamide

[Chemical Formula 74]

4 - Although {[2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetorariniru]] oxy methyl } benzoic acid (300 mg), 3 and 4 -dimethoxy aniline (120 mg), HOBt (120 mg) and the DMF solution of DMAP (100 mg) (3 ml), it added WSCD (free compound , 0.2 ml) with room temperature , 12hours agitated.

crystal which it occurs including 10% aqueous potassium

た結晶をろ取し、結晶を水で洗浄後乾燥した。

結晶をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(330 mg)を得た。

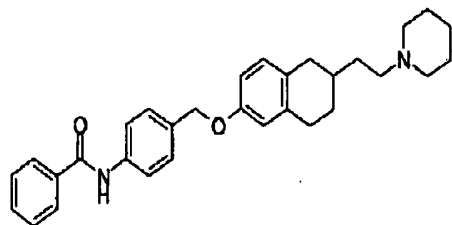
融点: 178-180 deg C.

【0150】

参考例 7

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン

【化 75】



6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン (500 mg)の DMF 溶液(5 ml)に、水素化ナトリウム(60%油状, 85 mg)を室温で加え、1 時間撹拌した。

反応液に N-[4-(ブロモメチル)フェニル]ベンズアミド(670 mg)を室温で加え、1 時間撹拌した。

反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

融点: 176-179 deg C.

【0151】

参考例 8

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-テトラリニル 4-ビフェニルカルボキシレート

【化 76】

carbonate solution, was filtered in the reaction mixture, crystal after washing was dried with water.

crystal after refining, passing by recrystallization (THF -IPE) with alumina column chromatography (developing solvent ;THF),it acquired title compound (330 mg).

melting point : 178-180 deg C.

【0150】

Reference Example 7

6 - [4 - (benzoyl amino) benzyloxy] - 2 - (2 -piperidino ethyl) tetralin

[Chemical Formula 75]

6 -hydroxy -2- it added sodium hydride (60% oily , 85 mg) to DMF solution (5 ml) of (2 -piperidino ethyl) tetralin (500 mg),with room temperature , 1 hour agitated.

It added N - [4 - (bromomethyl) phenyl] benzamide (670 mg) to reaction mixture with room temperature , 1 hour agitated.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue after refining, passing by recrystallization (ethylacetate) with alumina column chromatography (developing solvent ;THF),it acquired title compound (200 mg).

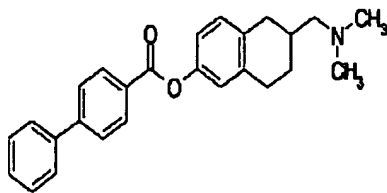
melting point : 176-179 deg C.

【0151】

Reference Example 8

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 - [tetorariniru] 4 -biphenyl carboxylate

[Chemical Formula 76]



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に、4-ビフェニルカルボン酸(580 mg)およびWSC(560 mg)を加え、室温で36時間攪拌した。

反応液に飽和重曹水および水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製後、再結晶(ヘキサン)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

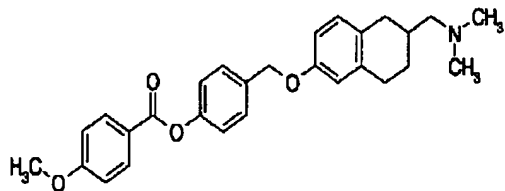
融点: 85-86 deg C.

[0152]

参考例 9

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

[化 77]



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-メトキシベンゾエート(570 mg)、トリフェニルホスフィン(574 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、950 mg)を室温で滴下し、3時間攪拌した。

反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。

融点: 119-121 deg C.

[0153]

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 -hydroxy tetralin in pyridine solution (6 ml) of (300 mg) , 36 hours it agitated with room temperature 4 -biphenyl carboxylic acid (580 mg) and including WSC (560 mg) .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water and the water.

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying concentrated.

residue after refining, passing by recrystallization (hexane) with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =10:1),it acquired title compound (300 mg) .

melting point : 85-86 deg C.

[0152]

Reference Example 9

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 - { 4 - [(4 -methoxyphenyl) carbonyl oxy] benzyloxy } tetralin

[Chemical Formula 77]

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 -hydroxy tetralin (150 mg) , 4 - (hydroxymethyl) phenyl 4- methoxy benzoate (570 mg) , in THF solution (3 ml) of the triphenyl phosphine (574 mg) , it dripped diethyl azodicarboxylate (40% toluene solution , 950 mg) with room temperature , 3 hours agitated.

reaction mixture was concentrated, residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =6:1),by recrystallization (ethylacetate -hexane) passed, title compound (175 mg) was acquired.

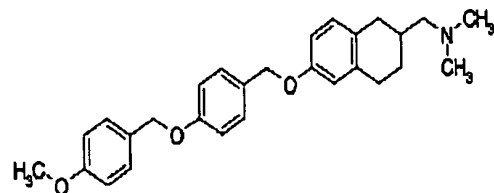
melting point : 119-121 deg C.

[0153]

参考例 10

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化 78】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルアルコール(1.07 g)、トリフェニルホスフィン(1.15 g)の THF 溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、1.91 g)を室温下滴下し 12 時間撹拌した。

反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル~ヘキサン)を経て、標題化合物(260 mg)を得た。

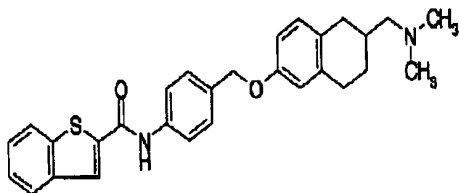
融点: 106-111 deg C.

【0154】

参考例 11

6-{4-[(1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニルアミノ]ベンジルオキシ}-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化 79】



1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(230 mg)の THF 溶液(4 ml)に DMF を 1 滴加え、オキサリルクロリド(0.23 ml)を氷冷下加え、室温で 30 分間撹拌した。

反応液を濃縮後 THF(1 ml)に溶解し、6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に氷冷下滴下し、15 分間撹拌した。

更に、反応液を室温で 15 分間撹拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し

Reference Example 10

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 - { 4 - [(4 -methoxy benzyl) oxy] benzyloxy } tetralin

[Chemical Formula 78]

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 -hydroxy tetralin (300 mg), 4 - [(4 -methoxy benzyl) oxy] benzyl alcohol (1.07 g), in THF solution (6 ml) of the triphenyl phosphine (1.15 g), under room temperature it dripped diethyl azodicarboxylate (40% toluene solution , 1.91 g) and 12 hours agitated.

reaction mixture was concentrated, residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =10:1),by recrystallization (ethylacetate -hexane) passed, title compound (260 mg) was acquired.

melting point : 106-111 deg C.

[0154]

Reference Example 11

6 - { 4 - [(1 -benzothiophene -2- yl) carbonyl amino] benzyloxy } - 2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin

[Chemical Formula 79]

1 -benzothiophene -2- carboxylic acid 1 drop it added DMF to THF solution (4 ml) of (230 mg), the under ice cooling added oxalyl chloride (0.23 ml), 30 minute agitated with room temperature .

After concentrating it melted reaction mixture in THF (1 ml), 6 - (4 -amino benzyloxy) - 2 -under ice cooling dripped in pyridine solution (6 ml) of [(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin (300 mg), 15 min agitated.

Furthermore, reaction mixture with room temperature was extracted with ethylacetate 15 min agitation later, including

た。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)で精製し、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(250 mg)を得た。

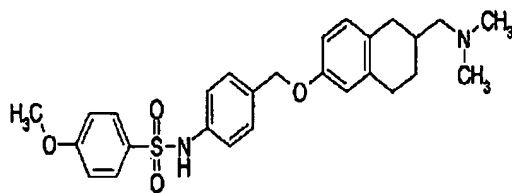
融点: 165-169 deg C.

[0155]

参考例 12

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化 80】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化 4-メトキシベンゼンスルホニル(270 mg)の THF 溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15 分間攪拌した。

更に、反応液を室温で、15 分間攪拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(260 mg)を得た。

融点: 137-140 deg C.

[0156]

参考例 13

6-[4-(ベンジルカルボニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化 81】

10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), by recrystallization (THF -IPE) passed, the title compound (250 mg) was acquired.

melting point : 165-169 deg C.

[0155]

Reference Example 12

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 - { 4 - [(4 -methoxyphenyl) sulfonyl amino] benzyloxy } tetralin

[Chemical Formula 80]

6 - [(4 -amino benzyl) oxy] - 2 - under ice cooling it dripped THF solution (1 ml) of chloride 4- methoxybenzene sulfonyl (270 mg) in the pyridine solution (6 ml) of [(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin (300 mg), 15 min agitated.

Furthermore, reaction mixture with room temperature , was extracted with ethylacetate 15 min agitation later, including 10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), by recrystallization (ethylacetate -IPE) passed, the title compound (260 mg) was acquired.

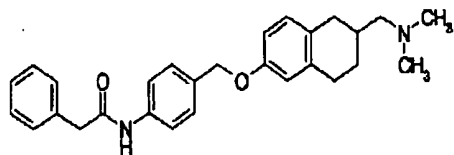
melting point : 137-140 deg C.

[0156]

Reference Example 13

6 - [4 - (benzyl carbonyl amino) benzyloxy] - 2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin

[Chemical Formula 81]



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化フェニルアセチル(200 mg)の THF 溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15 分間撹拌した。

更に、反応液を室温で、15 分間撹拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。

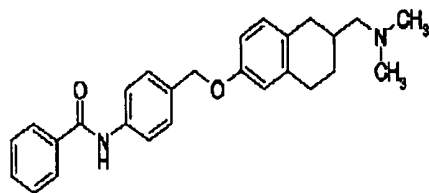
融点: 130-135 deg C.

[0157]

参考例 14

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

[化 82]



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化ベンゾイル(0.14 ml)を氷冷下滴下し、室温で 30 分間撹拌した。

反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(240 mg)を得た。

融点: 128-133 deg C.

[0158]

6 - [(4 -amino benzyl) oxy] - 2 - under ice cooling it dripped THF solution (1 ml) of phenylacetyl chloride (200 mg) in the pyridine solution (6 ml) of [(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin (300 mg), 15 min agitated.

Furthermore, reaction mixture with room temperature , was extracted with ethylacetate 15 min agitation later, including sodium bicarbonate-saturated water .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue after refining, passing by recrystallization (ethylacetate -hexane) with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =2:1),it acquired title compound (175 mg).

melting point : 130-135 deg C.

[0157]

Reference Example 14

6 - [4 - (benzoyl amino) benzyloxy] - 2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin

[Chemical Formula 82]

6 - [(4 -amino benzyl) oxy] - 2 - under ice cooling it dripped benzoyl chloride (0.14 ml) in pyridine solution (6 ml) of the[(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin (300 mg), 30 minute agitated with room temperature .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including 10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue after refining, passing by recrystallization (THF -IPE) with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate),it acquired title compound (240 mg).

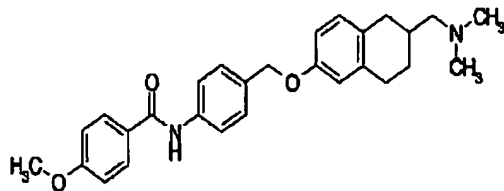
melting point : 128-133 deg C.

[0158]

参考例 15

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化 83】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化 p-アニソイル(0.20 ml)を氷冷下滴下し、室温で 30 分間攪拌した。

反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

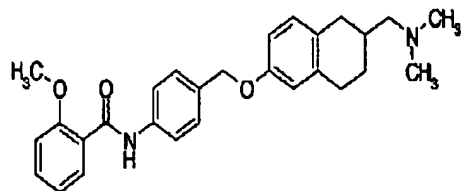
融点: 155-159 deg C.

【0159】

参考例 16

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-{4-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化 84】



6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(200 mg)のピリジン溶液(4 ml)に、o-アニソイルクロリド(0.15 ml)を氷冷下滴下し、室温で 30 分間攪拌した。

反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

Reference Example 15

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 - { 4 - [(4 -methoxy benzoyl) amino] benzyloxy } tetralin

[Chemical Formula 83]

6 - [(4 -amino benzyl) oxy] - 2 - under ice cooling it dripped chloride p- anisoyl (0.20 ml) in pyridine solution (6 ml) of the[(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin (300 mg) , 30 minute agitated with room temperature .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including 10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue after refining, passing by recrystallization (THF -IPE) with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate),it acquired title compound (300 mg) .

melting point : 155-159 deg C.

[0159]

Reference Example 16

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 - { 4 - [(2 -methoxy benzoyl) amino] benzyloxy } tetralin

[Chemical Formula 84]

6 - [(4 -amino benzyl) oxy] - 2 - in pyridine solution (4 ml) of [(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin (200 mg) , under ice cooling it dripped o-anisoyl chloride (0.15 ml) , 30 minute agitated with room temperature .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including 10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue after refining, passing by recrystallization

媒:THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

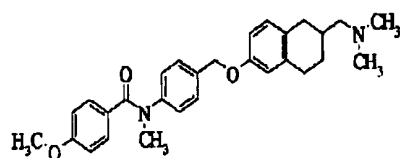
融点: 106-108 deg C.

【0160】

参考例 17

6-[4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]ベンジロキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化 85】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド(600 mg)、トリフェニルホスフィン(570 mg)の THF 溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、960 mg)を室温下滴下し、12 時間攪拌した。

反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=1:2)で精製した後 アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物(185 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :1.20-1.50(1H, m), 1.80-2.46(5H, m), 2.25(6H, s), 2.68-2.86(3H, m), 3.47(3H, s), 3.74(3H, s), 4.95(2H, s), 6.52-6.76(4H, m), 6.84-7.14(3H, m), 7.22-7.38(4H, m).

【0161】

参考例 18

N-[4-({2-(ジエチルアミノ)エチル}アミノ)カルボニル]フェニル 4-ビフェニリルカルボキサミド

【化 86】

(ethylacetate -hexane) with alumina column chromatography (developing solvent ;THF),it acquired title compound (200 mg).

melting point : 106-108 deg C.

【0160】

Reference Example 17

6 - {4 - [N- (4 -methoxy benzoyl) -N- methylamino] benzyloxy } - 2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin

[Chemical Formula 85]

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 -hydroxy tetralin (150 mg), N- [4 - (hydroxymethyl) phenyl] - 4 -methoxy -N- methylbenzamide (600 mg), in THF solution (3 ml) of triphenyl phosphine (570 mg), under room temperature it dripped diethyl azodicarboxylate (40% toluene solution , 960 mg), 12 hours agitated.

It concentrated reaction mixture , after refining residue with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane ~ethylacetate ~ethylacetate :methanol =1:2),it refined with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =2:1), acquired title compound (185 mg).

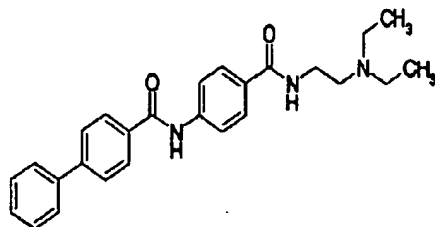
¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.20 - 1.50 (1 H, m), 1.80 - 2.46 (5 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.68 - 2.86 (3 H, m), 3.47 (3 H, s), 3.74 (3 H, s), 4.95 (2 H, s), 6.52 - 6.76 (4 H, m), 6.84 - 7.14 (3 H, m), 7.22 - 7.38(4 H, m).

【0161】

Reference Example 18

N- [4 - ({2 - (diethyl amino) ethyl } amino) carbonyl] phenyl] 4 -biphenyl carboxamide

[Chemical Formula 86]



4-ビフェニルカルボン酸(0.879g)の THF(15ml)溶液に氷冷下、オキサリクロリド(0.46ml)および DMF(1 滴)を加えた。

反応液を室温で 30 分間攪拌後濃縮した。

残さを THF(10ml)に溶解し、プロカインアミド塩酸塩 (1.078g)とトリエチルアミン (1.4ml) の THF(20ml)懸濁液に 0 deg C で滴下した。

0 deg C で 30 分間攪拌後、反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

残さをメタノールから再結晶し、標題化合物 (1.147g)を得た。

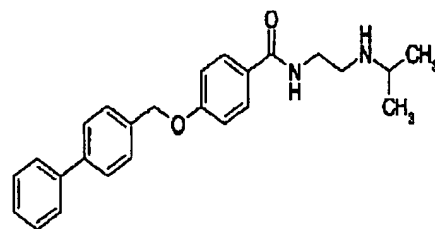
融点:237-240 deg C(分解).

【0162】

参考例 19

4-(4-ビフェニル)メキシ-N-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]ベンズアミド

【化 87】



4-(4-ビフェニルメトキシ)安息香酸(1.007g)の THF(30 ml)およびアセトニトリル (30 ml)の混合溶液に WSC(0.708 g)、HOBt(0.521g)、N-イソプロピルエチレンジアミン(0.353g)およびトリエチルアミン(1 ml)を加えた。

室温で 18 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を 10%炭酸カリウム水溶液および飽和

4 -biphenyl) carboxylic acid under ice cooling , oxalyl chloride (0.46 ml) and DMF (1 drop) was added to THF (15 ml) solution of (0.879 g).

reaction mixture 30 minute agitation later was concentrated with room temperature .

It melted residue in THF (10 ml) , procainamide acetate (1.078 g) with dripped to the THF (20 ml) suspension of triethylamine (1.4 ml) with 0 deg C .

With 0 deg C 30 minute agitation later, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including 10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with saturated saline , after drying, concentrated.

residue recrystallization was done from methanol , title compound (1.147 g) wasacquired.

melting point :237-240 deg C (Disassembly).

【0162】

Reference Example 19

4 - (4 -biphenyl) methoxy) -N- [2 - (isopropyl amino) ethyl] benzamide

[Chemical Formula 87]

4 - THF of (4 -biphenyl) methoxy) benzoic acid (1.007 g) (30 ml) and WSC (0.708 g) , HOBt (0.521 g) ,N- isopropyl ethylenediamine (0.353 g) and triethylamine (1 ml) was added to mixed solution of acetonitrile (30 ml) .

With room temperature after 18 hours agitating, in reaction mixture it extractedwith ethylacetate including water.

You washed organic layer with 10% aqueous potassium

食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをエタノールから再結晶して、標題化合物 (0.806 g)を得た。

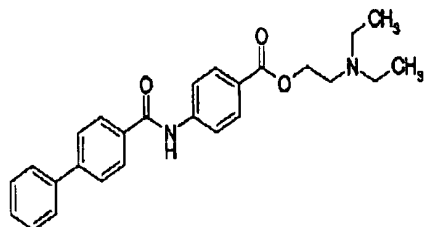
融点:150-154 deg C.

【0163】

参考例 20

2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル 4-[(4-ビフェニル)カルボニルアミノ]ベンゾエート

【化 88】



4-ビフェニルカルボン酸(1.091g)の THF(15ml) 溶液に氷冷下、オキサリルクロリド(0.39ml)および DMF(1 滴)を加えた。

反応液を室温で 30 分間攪拌後濃縮した。

残さを THF(10ml)に溶解し、プロカイン塩酸塩 (1.091g) とトリエチルアミン (0.67ml) の THF(30ml)懸濁液に 0 deg C で滴下した。

0 deg C で 30 分間攪拌後、反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

残さを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物(0.728g)を得た。

融点:146-149 deg C.

【0164】

参考例 21

N-[4-({[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}カルボニル)フェニル]4-ビフェニルカルボキサミド

【化 89】

carbonate solution , and saturated saline after dryingconcentrated.

recrystallization doing residue from ethanol , it acquired title compound (0.806 g).

melting point :150-154 deg C.

【0163】

Reference Example 20

2 - (N, N- diethyl amino) ethyl 4- [(4 -biphenyl) carbonyl amino] benzoate

[Chemical Formula 88]

4 -biphenyl carboxylic acid under ice cooling , oxalyl chloride (0.39 ml) and DMF (1 drop) was added to THF (15 ml) solution of (1.091 g).

reaction mixture 30 minute agitation later was concentrated with room temperature .

It melted residue in THF (10 ml), procaine acetate (1.091 g) with dripped to the THF (30 ml) suspension of triethylamine (0.67 ml) with 0 deg C.

With 0 deg C 30 minute agitation later, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including 10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with saturated saline , after drying, concentrated.

residue recrystallization was done from ethylacetate /hexane , title compound (0.728 g) wasacquired.

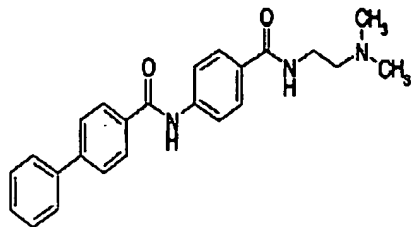
melting point :146-149 deg C.

【0164】

Reference Example 21

N- [4 - ({[2 - (dimethylamino) ethyl] amino } carbonyl) phenyl] 4 -biphenyl carboxamide

[Chemical Formula 89]



4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸 (0.323g)の THF(15 ml)およびアセトニトリル (15 ml) の混合溶液に WSC(0.248 g)、HOBt(0.156g)、N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.097g)およびトリエチルアミン(0.21 ml)を加えた。

室温で 18 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を 10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをメタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物(0.100 g)を得た。

融点:261-264 deg C(分解)

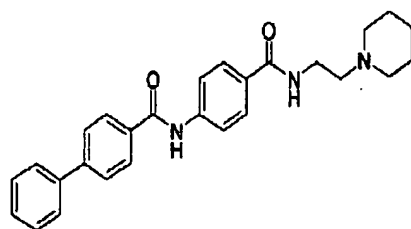
【0165】

以下の参考例 22 ないし 25 に記載の化合物は、参考例 21 と同様にして製造した。

参考例 22

N-[4-{{2-(ピペリジノエチル)アミノ}カルボニル}フェニル] 4-ビフェニルカルボキサミド

【化 90】



融点;247-252 deg C(分解)

参考例 23

N-[4-{{2-(1-ピロリジニル)エチル}アミノ}カルボニル}フェニル] 4-ビフェニルカルボキサミド

【化 91】

4 - THF of (4 -biphenyl) carbonyl amino) benzoic acid (0.323 g) (15 ml) and WSC (0.248 g) , HOBt (0.156 g) ,N, N- dimethyl ethylenediamine (0.097 g) and triethylamine (0.21 ml) was added to mixed solution of acetonitrile (15 ml).

With room temperature after 18 hours agitating, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including water.

You washed organic layer with 10% aqueous potassium carbonate solution , and saturated saline after drying concentrated.

recrystallization doing residue from methanol /diethyl ether , it acquired title compound (0.100 g).

melting point :261-264 deg C (Disassembly)

[0165]

Reference Example 22 below or it produced compound which is stated in 25, in the same way as Reference Example 21.

Reference Example 22

N- [4 - {{2 - (piperidino ethyl) amino } carbonyl } phenyl] 4 -biphenyl carboxamide

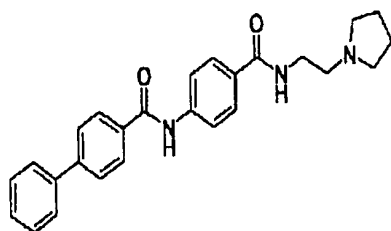
[Chemical Formula 90]

melting point ;247-252 deg C (Disassembly)

Reference Example 23

N- [4 - {{2 - (1 -pyrrolidinyl) ethyl } amino } carbonyl }phenyl] 4 -biphenyl carboxamide

[Chemical Formula 91]



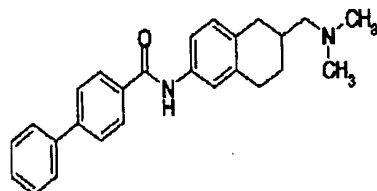
融点:241-245 deg C(分解)

【0166】

参考例 24

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド

【化 92】

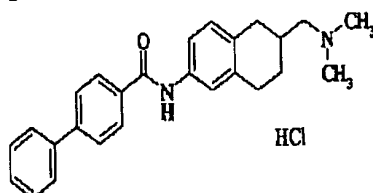


融点:164-166 deg C.

参考例 25

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド 塩酸塩

【化 93】



融点:>250 deg C

¹H-NMR; δ :1.24-1.54 (1H,m), 1.84-2.10 (2H, m), 2.20-2.50 (3H, m), 2.26 (6H, s), 2.79-3.01 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.28-7.54 (5H, m), 7.60-7.82 (5H, m), 7.94 (2H, d, J=8Hz)

IR(KBr) 3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm⁻¹

【0167】

参考例 26

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

melting point :241-245 deg C (Disassembly)

[0166]

Reference Example 24

N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] - 4 -biphenyl carboxamide

[Chemical Formula 92]

melting point :164-166 deg C.

Reference Example 25

N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] - 4 -biphenyl carboxamide acetate

[Chemical Formula 93]

melting point :> 250 deg C

¹H-nmr ;de: 1.24 - 1.54 (1 H, m), 1.84 - 2.10 (2 H, m), 2.20 - 2.50 (3 H, m), 2.26 (6 H, s),2.79 - 3.01 (3 H, m), 7.10 (1 H, d, J=8Hz), 7.28 - 7.54 (5 H, m), 7.60 - 7.82 (5 H, m), 7.94 (2 H, d, J=8Hz)

IR (KBr) 302,829,102,640,165,815,381,417,746,701 cm⁻¹

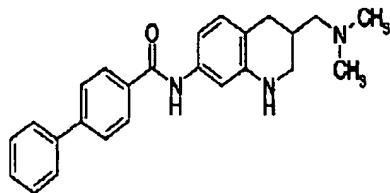
[0167]

Reference Example 26

N- {3 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -7-quinoliny l } - 4 -biphenyl carboxamide

ド

【化 94】



4-ビフェニルカルボン酸(145 mg)の THF 溶液 (3 ml)に DMF を 1 滴加え、氷冷下オキサリルクロリド(0.1 ml)を滴下し、室温で 30 分間撹拌した。

反応液を濃縮後 THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1.5 ml)に氷冷下滴下し、30 分間撹拌した。

反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THF と酢酸エチルの混合液で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さを THF-IPE より再結晶し、標題化合物(180 mg)を得た。

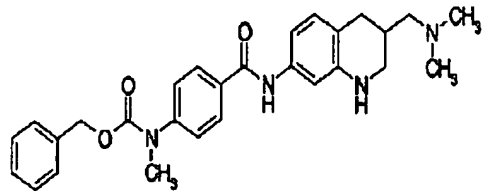
融点: 206-211 deg C.

【0168】

参考例 27

4-{N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ}-N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}ベンズアミド

【化 95】



4-{N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ}安息香酸(210 mg)の THF 溶液(2 ml)に DMF を 1 滴加え、氷冷下オキサリルクロリド(0.1 ml)を滴下し、室温で 30 分間撹拌した。

反応液を濃縮後 THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒ

[Chemical Formula 94]

4-biphenyl carboxylic acid 1 drop it added DMF to THF solution (3 ml) of (145 mg), dripped under ice cooling oxalyl chloride (0.1 ml), 30 minute agitated with room temperature .

After concentrating it melted reaction mixture in THF (1 ml), 7-amino-3-[(N,N-dimethylamino)methyl]-1,2,3 and 4-tetrahydroquinoline under ice cooling dripped in pyridine solution (1.5 ml) of (150 mg), 30 minute agitated.

It extracted with mixed solution of THF and ethylacetate reaction mixture the temperature rise after doing, including 10% aqueous potassium carbonate solution in room temperature .

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying concentrated.

residue recrystallization was done from THF -IPE, title compound (180 mg) was acquired.

melting point : 206-211 deg C.

【0168】

Reference Example 27

4-{N-[(benzyloxy)carbonyl]-N-methylamino}-N-{3-[(N,N-dimethylamino)methyl]-1,2,3 and 4-tetrahydro-7-quinolyl} benzamide

[Chemical Formula 95]

4- 1 drop it added DMF to THF solution (2 ml) of {N-[(benzyloxy)carbonyl]-N-methylamino} benzoic acid (210 mg), dripped under ice cooling oxalyl chloride (0.1 ml), 30 minute agitated with room temperature .

After concentrating it melted reaction mixture in THF (1 ml), 7-amino-3-[(N,N-dimethylamino)methyl]-1,2,3 and 4

ドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1.5 ml)に氷冷下滴下し、30 分間攪拌した。

反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THF と酢酸エチルの混合液で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さを THF-IPE より再結晶し、標題化合物(220 mg)を得た。

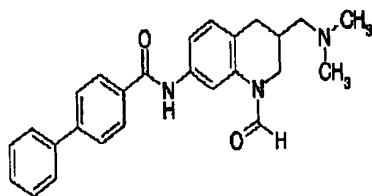
融点: 167-172 deg C.

【0169】

参考例 28

N- {3- [(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

【化 96】



ギ酸(1 ml)に無水酢酸(0.1 ml)を加え、55 deg C で 2 時間攪拌した。

反応液に、N- {3- [(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)を氷冷下加え、室温で 72 時間攪拌した。

反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さを THF-IPE より再結晶し、標題化合物(80 mg)を得た。

融点: 134-138 deg C.

【0170】

参考例 29

N- {1-アセチル-3- [(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

-tetrahydroquinoline under ice cooling dripped in pyridine solution (1.5 ml) of (150 mg), 30 minute agitated.

It extracted with mixed solution of THF and ethylacetate reaction mixture the temperature rise after doing, including 10% aqueous potassium carbonate solution in room temperature .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue recrystallization was done from THF -IPE, title compound (220 mg) wasacquired.

melting point : 167-172 deg C.

【0169】

Reference Example 28

N- {3 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 1 -formyl -1, 2, 3, 4- tetrahydro -7-quinoliny l } - 4 -biphenylyl carboxamide

[Chemical Formula 96]

In formic acid (1 ml) 2 hours it agitated with 55 deg C including acetic anhydride (0.1 ml).

N- {3 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -7-quinoliny l } - 4 -biphenylyl carboxamide under ice cooling it added (80 mg) to reaction mixture ,between 72 agitated with room temperature .

It made alkalinity in reaction mixture including 10% aqueous potassium carbonate solution , extracted with the ethylacetate .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue recrystallization was done from THF -IPE, title compound (80 mg) wasacquired.

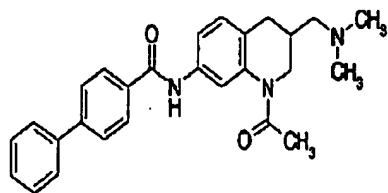
melting point : 134-138 deg C.

【0170】

Reference Example 29 .

N- {1 -acetyl -3- [(N, N- dimethylamino) methyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -7-quinoliny l } - 4 -biphenylyl carboxamide

【化 97】



N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化アセチル(0.02 ml)を氷冷下に加え、15 分間攪拌後、室温で 15 分間攪拌した。

反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さを THF-IPE より再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

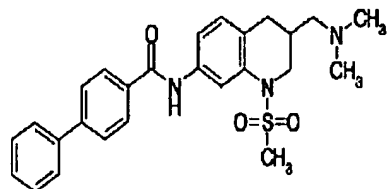
融点: 167-173 deg C.

【0171】

参考例 30

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

【化 98】



N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化メタンスルホニル(0.02 ml)を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。

更に、反応液に塩化メタンスルホニル(0.02 ml)を氷冷下に加え、室温で 12 時間攪拌した。

反応液に 10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

[Chemical Formula 97]

N- {3 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -7-quinoliny l } - 4 -biphenylyl carboxamide under ice cooling it added acetyl chloride (0.02 ml) to pyridine solution (1 ml) of (80 mg) , 15 min agitation later, 15 min agitated with the room temperature .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including 10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue recrystallization was done from THF -IPE, title compound (64 mg) wasacquired.

melting point : 167-173 deg C.

[0171]

Reference Example 30

N- {3 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 1 -methyl sulfonyl -1, 2, 3, 4- tetrahydro -7-quinoliny l } - 4 -biphenylyl carboxamide

[Chemical Formula 98]

N- {3 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro -7-quinoliny l } - 4 -biphenylyl carboxamide under ice cooling it added chloride methane sulfonyl (0.02 ml) to pyridine solution (1 ml) of (80 mg) , 1 hour agitated with room temperature .

Furthermore, under ice cooling it added chloride methane sulfonyl (0.02 ml) to reaction mixture , 12 hoursagitated with room temperature .

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including 10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

残さを THF-IPE より再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

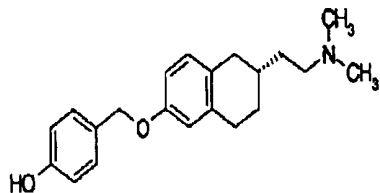
融点: 184-188 deg C.

【0172】

参考例 31

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニル)メキシテトラリン

【化 99】



水素化リチウムアルミニウム(60 mg)の THF 懸濁液(4 ml)に、氷冷下、2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-[4-(4-メキシフェニルカルボニルオキシ)フェニルメキシ]テトラリン(330 mg)の THF 溶液(2 ml)を滴下した。

反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。

ろ液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル~メタノール)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(70 mg)を得た。

residue recrystallization was done from THF -IPE, title compound (64 mg) wasacquired.

melting point : 184-188 deg C.

[0172]

Reference Example 31

2 - (R) - [2 - (N, N- dimethylamino) ethyl] - 6 - (4 -hydroxyphenyl) methoxy tetralin

[Chemical Formula 99]

In THF suspension (4 ml) of lithium aluminum hydride (60 mg), under ice cooling , 2- (R) - [2 - (N, N- dimethylamino) ethyl] - 6 - THF solution (2 ml)of [4 - (4 -methoxyphenyl carbonyl oxy) phenyl methoxy] tetralin (330 mg) was dripped.

It made basic in reaction mixture including 1 Nsodium hydroxide water solution , celite filtration did the precipitate and excluded.

filtrate was concentrated, residue was refined with silica gel column chromatography (developing solvent ;ethylacetate ~methanol),by recrystallization (ethylacetate -hexane) passed, title compound (70 mg) was acquired.

融点: 132-135°C.						
melting point : 132-135* .						
[α]D20 = +56.9° (0.505,	メ	タ		ル).
[;al] D20 = +56.9 deg	0.505	[me]	[ta]		jp11).

【0173】

参考例 32

2-(6-メキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン

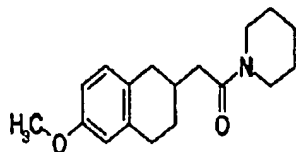
【化 100】

[0173]

Reference Example 32

2 - (6 -methoxy -2- [tetorariniru]) - 1 -piperidino -1-ethanone

[Chemical Formula 100]



2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)酢酸(8.8 g)を THF(150 ml)とアセトニトリル(50 ml)の混合液に溶解し、ピペリジン(5.2 g)、WSC(12 g)、HOBt(6.0 g)およびトリエチルアミン(17 ml)を加え、室温で12時間撹拌した。

反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製し、標題化合物(10.3 g)を得た。

ヘキサンより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

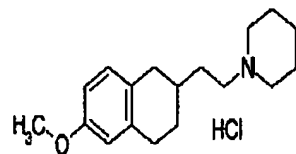
融点: 59-61 deg C.

[0174]

参考例 33

6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩

【化 101】



水素化リチウムアルミニウム(1.94 g)の THF 懸濁液(100 ml)に、2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン(9.80 g)の THF 溶液(50 ml)を氷冷下滴下した。

反応液を30分間かけて60 deg Cまで昇温し、30分間撹拌した。

反応液を室温まで冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。

ろ液を濃縮し、残さを塩酸塩とし、エタノール-IPEより再結晶し、標題化合物(9.80 g)を得た。

融点: 189-191 deg C.

2-THF(150 ml) with it melted (6-methoxy-2-[tetorariniru]) acetic acid (8.8 g) in mixed solution of the acetonitrile (50 ml), 12 hours it agitated with room temperature piperidine (5.2 g), WSC (12 g), HOBt (6.0 g) and including triethylamine (17 ml).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including water, 1 Nhydrochloric acid, water and sodium bicarbonate-saturated water, water, washed organic layer with saturated saline, afterdrying concentrated.

residue was refined with silica gel column chromatography (developing solvent; ethylacetate), title compound (10.3 g) was acquired.

crystal which recrystallization is done showed melting point below from the hexane.

melting point : 59-61 deg C.

[0174]

Reference Example 33

6-methoxy-2-(2-piperidino ethyl) tetralin acetate

[Chemical Formula 101]

In THF suspension (100 ml) of lithium aluminum hydride (1.94 g), 2-(6-methoxy-2-[tetorariniru]) -1-piperidino-1-ethanone THF solution (50 ml) of the(9.80 g) under ice cooling was dripped.

30 minute applying reaction mixture, temperature rise it did to 60 deg C, 30 minute agitated.

It designated reaction mixture as basic after cooling, including 1 Nsodium hydroxide water solution to room temperature, celite filtration did precipitate and excluded.

It concentrated filtrate, designated residue as acetate, the recrystallization did from ethanol -IPE, acquired title compound (9.80 g).

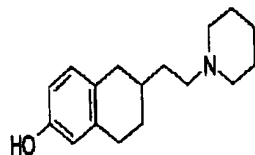
melting point : 189-191 deg C.

【0175】

参考例 34

6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン

【化 102】



48%臭化水素酸(50 ml)に 6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩(9.3 g)を加え、4 時間加熱還流した。

反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和重曹水を加えて、水層をアルカリ性とし、水層を THF と酢酸エチルの混合液で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

生じた結晶を IPE で洗浄し、標題化合物(5.8 g)を得た。

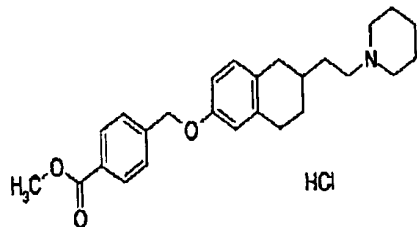
融点: 154-157 deg C.

【0176】

参考例 35

4-{{2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル}オキシメチル}安息香酸メチル 塩酸塩

【化 103】



6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン (1.50 g)、4-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル (1.44 g)、トリフェニルホスフィン(2.60 g)の THF 溶液(15ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40% トルエン溶液, 5.10 g)を室温で滴下し、12 時間攪拌後、濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製後、塩酸塩とし、再結晶(メタノール-IPE)を経

【0175】

Reference Example 34

6-hydroxy -2- (2 -piperidino ethyl) tetralin

[Chemical Formula 102]

4 hours heating and refluxing it made 48% hydrobromic acid (50 ml) 6 -methoxy -2- including (2 -piperidino ethyl) tetralin acetate (9.3 g).

reaction mixture under vacuum after concentrating, water layer was designated as alkalinity in residue including sodium bicarbonate-saturated water , water layer was extracted with mixed solution of THF and ethylacetate .

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying concentrated.

crystal which it occurs was washed with IPE, title compound (5.8 g) was acquired.

melting point : 154-157 deg C.

【0176】

Reference Example 35

4 - {[2 - (2 -piperidino ethyl) - 6 - [tetralinyl] } oxy methyl } methyl benzoate acetate

[Chemical Formula 103]

6 -hydroxy -2- (2 -piperidino ethyl) tetralin (1.50 g), 4 - (hydroxymethyl) methyl benzoate (1.44 g), in THF solution (15 ml) of the triphenyl phosphine (2.60 g), it dripped diethyl azodicarboxylate (40% toluene solution , 5.10 g) with room temperature , after 12 hours agitating, concentrated.

residue after refining, was designated as acetate with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =15:1), by recrystallization (methanol

て、標題化合物(1.36 g)を得た。

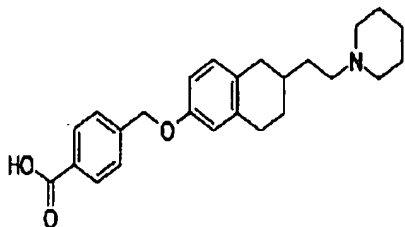
融点: 190-193 deg C.

【0177】

参考例 36

4-{{2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル}オキシメチル}安息香酸

【化 104】



4-{{2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル}オキシメチル}安息香酸メチル 塩酸塩(1.06 g)のメタノール溶液(20 ml)に、3N 水酸化ナトリウム水溶液(1.8 ml)を加え、6 時間加熱還流した。

反応液を濃縮後、水を加え、さらに 1N 塩酸を加え、液性を約 pH=7 とした。

生じた結晶をろ取し、標題化合物(0.93 g)を得た。

エタノールより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

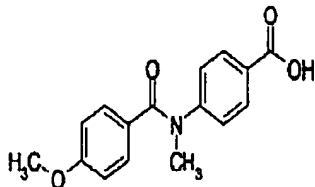
融点: 105-108 deg C.

【0178】

参考例 37

4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸

【化 105】



4-(メチルアミノ)安息香酸(5.0 g)の THF 溶液(50 ml)に炭酸ナトリウム(23 g)の水溶液(50 ml)を加え、p-アニソイルクロリド(5.6 g)を氷冷下滴下し、15 分間攪拌後、室温で 30 分間攪拌した。

-IPE) passed, title compound (1.36 g) was acquired.

melting point : 190-193 deg C.

【0177】

Reference Example 36

4 - {{2 - (2 - piperidino ethyl) - 6 - [tetralinyl] } oxy methyl } benzoic acid

[Chemical Formula 104]

4 - In methanol solution (20 ml) of {{2 - (2 - piperidino ethyl) - 6 - [tetralinyl] } oxy methyl } methyl benzoate acetate (1.06 g) , 6 hours heating and refluxing it did including 3 N sodium hydroxide water solution (1.8 ml) .

reaction mixture after concentrating, including water, furthermore including 1 N hydrochloric acid , liquid was designated as approximately pH =7.

crystal which it occurs was filtered, title compound (0.93 g) was acquired.

crystal which recrystallization is done showed melting point below from the ethanol .

melting point : 105-108 deg C.

【0178】

Reference Example 37

4 - [N - (4 -methoxy benzoyl) -N- methylamino] benzoic acid

[Chemical Formula 105]

4 - under ice cooling it dripped p- anisoyl chloride (5.6 g) to THF solution (50 ml) of (methylamino) benzoic acid (5.0 g) including aqueous solution (50 ml) of sodium carbonate (23 g) , 15 min agitation later, 30 minute agitated with room temperature .

反応液に氷冷下濃塩酸を加えて水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(4.8 g)を得た。

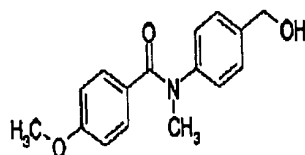
融点: 157-160 deg C.

【0179】

参考例 38

N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【化 106】



4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸(1.14 g)の THF 溶液(10 ml)にボランの THF 溶液(1M, 16 ml)を氷冷下滴下し、15 分間攪拌後、室温で 1 時間攪拌した。

反応液に水を加えた後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(770 mg)を得た。

融点: 85-90 deg C.

【0180】

参考例 39

4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸メチル

【化 107】

It designated water layer as acidity in reaction mixture including under ice cooling concentrated hydrochloric acid ,extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with water, and saturated saline after dryingconcentrated.

residue after refining, passing by recrystallization (ethylacetate -hexane) with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =1:2),it acquired title compound (4.8 g).

melting point : 157-160 deg C.

[0179]

Reference Example 38

N- [4 - (hydroxymethyl) phenyl] - 4 -methoxy -N-methylbenzamide

[Chemical Formula 106]

4 - under ice cooling it dripped THF solution (1 M, 16 ml) of borane in THF solution (10 ml) of[N- (4 -methoxy benzoyl) -N- methylamino] benzoic acid (1.14 g), 15 min agitation later, 1 hour agitated with the room temperature .

After adding water to reaction mixture , it extracted with ethylacetate including 1 Nhydrochloric acid .

You washed organic layer with water, and sodium bicarbonate-saturated water , saturated saline after dryingconcentrated.

residue after refining, passing by recrystallization (ethylacetate -hexane) with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =1:2),it acquired title compound (770 mg).

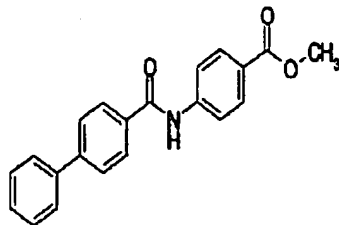
melting point : 85-90 deg C.

[0180]

Reference Example 39

4 - (4 -biphenyl) carbonyl amino) methyl benzoate

[Chemical Formula 107]



4-ビフェニルカルボン酸(2.184g)の THF(30ml)溶液に氷冷下、オキサリクロリド(1.2ml)およびDMF(0.04ml)を加えた。

反応液を室温で 30 分間攪拌後濃縮した。

残さを THF(15ml)に溶かし、4-アミノ安息香酸メチル (1.512g)とトリエチルアミン (2.1ml) の THF(30ml)溶液に 0 deg C で滴下した。

0 deg C で 30 分間攪拌後、反応液に 10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(2.179g)を得た。

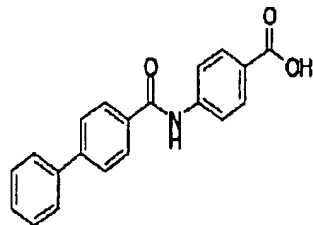
融点:247-251 deg C.

【0181】

参考例 40

4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸

【化 108】



4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸メチル(1.998g)の THF(60ml)およびメタノール(20ml)の混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加え、室温で 18 時間攪拌した。

反応液に 1N 塩酸(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

4 -biphenyl carboxylic acid under ice cooling , oxalyl chloride (1.2 ml) and DMF (0.04 ml) was added to THF (30 ml) solution of (2.184 g).

reaction mixture 30 minute agitation later was concentrated with room temperature .

It melted residue in THF (15 ml) , 4 -amino methyl benzoate (1.512 g) with dripped to the THF (30 ml) solution of triethylamine (2.1 ml) with 0 deg C.

With 0 deg C 30 minute agitation later, in reaction mixture it extracted with ethylacetate including 10% citric acid aqueous solution .

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying,concentrated.

coarse crystal which it acquires was washed with diethyl ether , title compound (2.179 g)was acquired.

melting point :247-251 deg C.

[0181]

Reference Example 40

4 - (4 -biphenyl carbonyl amino) benzoic acid

[Chemical Formula 108]

4 - THF of (4 -biphenyl carbonyl amino) methyl benzoate (1.998 g) (60 ml) and in mixed solution of methanol (20 ml)18 hours it agitated with room temperature including 1 Nsodium hydroxide water solution (8 ml).

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including 1 Nhydrochloric acid (10 ml).

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying,concentrated.

得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、
標題化合物(1.760g)を得た。

融点:>320 deg C.

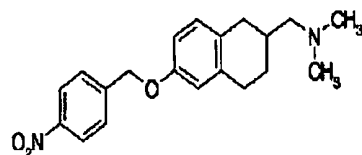
¹HNMR(DMSO-d₆); δ :7.37-7.57 (3H,m), 7.77 (2H,d), 7.85 (2H,d), 7.95(4H,s), 8.08 (2H,d), 10.56 (1H,s)

【0182】

参考例 41

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン

【化 109】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(1.5 g)、4-ニトロベンジルアルコール(3.35 g)、トリフェニルホスフィン(5.74 g)の THF 溶液(15 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 9.53 g)を室温で滴下し、24 時間撹拌した。

反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(1.29 g)を得た。

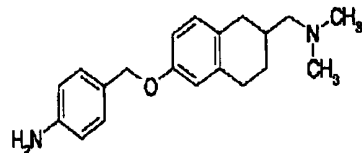
融点: 83-89 deg C.

【0183】

参考例 42

6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化 110】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン(1.91 g)の THF 溶液(12 ml)に、氷冷下酢酸(6 ml)を加えた後、亜鉛粉末(3.67 g)を加え、6 時間撹拌した。

反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。

coarse crystal which it acquires was washed with diethyl ether, title compound (1.760 g) was acquired.

melting point :>320 deg C.

¹HNMR (DMSO -d₆); δ: 7.37 - 7.57 (3 H, m), 7.77 (2 H, d), 7.85 (2 H, d), 7.95 (4 H, s), 8.08 (2 H, d), 10.56 (1 H, s)

【0182】

Reference Example 41

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 - (4 -nitrobenzyl oxy) tetralin

[Chemical Formula 109]

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 -hydroxy tetralin (1.5 g), 4 -nitrobenzyl alcohol (3.35 g), in THF solution (15 ml) of triphenyl phosphine (5.74 g), it dripped diethyl azodicarboxylate (40% toluene solution, 9.53 g) with room temperature, 24 hours agitated.

reaction mixture was concentrated, residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;hexane ~hexane :ethylacetate =8:1),by recrystallization (ethylacetate -hexane) passed, title compound (1.29 g) was acquired.

melting point : 83-89 deg C.

【0183】

Reference Example 42

6 - (4 -amino benzyloxy) - 2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] tetralin

[Chemical Formula 110]

2 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 6 - in THF solution (12 ml) of (4 -nitrobenzyl oxy) tetralin (1.91 g), after adding the under ice cooling acetic acid (6 ml), 6 hours it agitated including zinc powder (3.67 g).

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated.

残さに 10%炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、析出物をセライトろ過して除き、ろ液を酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。

残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン~ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(1.05 g)を得た。

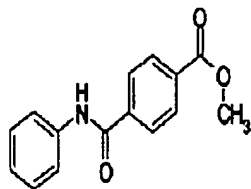
非晶状粉末: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
 δ : 1.18-1.50(1H, m), 1.70-2.50(5H, m), 2.24(6H, s), 2.72-2.86(3H, m), 3.68(2H, brs), 4.88(2H, s), 6.58-6.82(4H, m), 6.99(1H, s), 7.14-7.30(2H, m).

【0184】

参考例 43

4-アニリノカルボニル安息香酸メチル

【化 111】



4-メトキシカルボニル安息香酸(540 mg)、アニリン(0.27 ml)、WSC(863 mg)、およびトリエチルアミン(0.84 ml)を THF(20 ml)に加えた。

反応液を室温で 20 時間攪拌後、水にあげ、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。

有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標題化合物(659 mg)を得た。

融点: 189-190 deg C.

【0185】

参考例 44

4-アニリノカルボニル安息香酸

【化 112】

celite filtration designating precipitate as residue including 10% aqueous potassium carbonate solution and ethylacetate, you excluded, extracted filtrate with ethylacetate.

You washed organic layer with water, and saturated saline it dried concentrated.

residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent; hexane ~hexane :ethylacetate =4 : 1), title compound (1.05 g) was acquired.

amorphous condition powder: $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3); δ : 1.18 - 1.50 (1 H, m), 1.70 - 2.50 (5 H, m), 2.24 (6 H, s), 2.72 - 2.86 (3 H, m), 3.68 (2 H, brs), 4.88 (2 H, s), 6.58 - 6.82 (4 H, m), 6.99 (1 H, s), 7.14 - 7.30 (2 H, m).

【0184】

Reference Example 43

4 -anilino carbonyl methyl benzoate

[Chemical Formula 111]

4 -methoxycarbonyl benzoic acid (540 mg), aniline (0.27 ml), WSC (863 mg), and triethylamine (0.84 ml) was added to THF (20 ml).

After 20 hours agitating, you opened reaction mixture to water with the room temperature, extracted with ethylacetate-THF (1: 1).

You washed organic layer with water, sodium bicarbonate-saturated water and saturated saline after drying, concentrated.

coarse crystal which it acquires recrystallization was done with ethylacetate -hexane, the title compound (659 mg) was acquired.

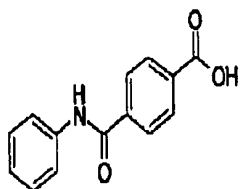
melting point : 189-190 deg C.

【0185】

Reference Example 44

4 -anilino carbonyl benzoic acid

[Chemical Formula 112]



4-アニリノカルボニル安息香酸メチル(511 mg)のメタノール(16 ml)-THF(6ml)溶液に、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。

反応溶液に1 mol 塩酸を加え、pH=5にした後、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(480 mg)を得た。

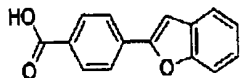
融点:305-307 deg C.

【0186】

参考例 45

4-(2-ベンゾ[b]フラニル)安息香酸

【化 113】



4-ブロモ安息香酸エチル(2.3 g)のトルエン(40 ml)-エタノール(10 ml)溶液に、ベンゾフラニル-2-ボロン酸(2.1 g)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム(200 mg)、および 2M 炭酸ナトリウム水溶液を加え、アルゴン雰囲気下、80 deg Cで5時間還流させた。

反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(展開溶媒;酢酸エチル:ヘキサン=1:4)。

精製物を濃縮後、メタノール(10 ml)-THF(10 ml)に溶解した。

得られる溶液に、室温で、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、2時間攪拌した。

反応溶液に1 mol 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。

4 -anilino carbonyl methyl benzoate methanol of (511 mg) (16 ml) -THF in (6 ml) solution, 1 hour itagitated with room temperature including 8 mol sodium hydroxide water solution (8 ml).

In reaction solution after making pH =5 including 1 mol hydrochloric acid, it extractedwith ethylacetate -THF (1: 1).

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying,concentrated and you washed residue which is acquired with the hexane, acquired title compound (480 mg).

melting point :305-307 deg C.

[0186]

Reference Example 45

4 - (2 -benzo [b] furanyl) benzoic acid

[Chemical Formula 113]

4 -bromo ethyl benzoate toluene of (2.3 g) (40 ml) -ethanol in (10 ml) solution , under the argon atmosphere , 5 hours reflux it did with 80 deg C benzofuranyl -2- boronic acid (2.1 g), tetra triphenyl phosphine palladium (200 mg), andincluding 2 M sodium carbonate aqueous solution .

It diluted reaction mixture with water, extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying,concentrated.

residue which it acquires was refined with silica gel column chromatography (developing solvent ;ethylacetate :hexane =1:4).

purified material after concentrating, methanol (10 ml) -THF was melted in the(10 ml).

In solution which is acquired, with room temperature , 2 hours it agitatedincluding 8 mol sodium hydroxide water solution (8 ml).

In reaction solution after making acidity including 1 mol hydrochloric acid , it extractedwith ethylacetate -THF (1: 1).

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物 (2.272 g)を得た。

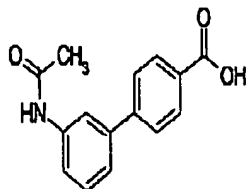
融点:292-294 deg C.

【0187】

参考例 46

3'-アセチルアミノ-4-ビフェニルカルボン酸

【化 114】



You washed organic layer with water, and saturated saline after drying,concentrated.

residue which it acquires was washed with hexane , title compound (2.272 g)was acquired.

melting point :292-294 deg C.

【0187】

Reference Example 46

3' -acetylamino -4- biphenyl carboxylic acid

[Chemical Formula 114]

参考例45と同様にして標題化合物を製造した。

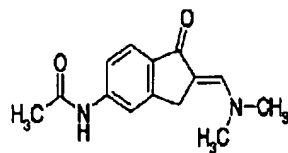
title compound was produced to similar to Reference Example 45.

融	融点	:300—301 °C.		
Molten	melting point	: 300 - 301 *.		

【0188】

参考例 47

N-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド



【化 115】

【0188】

Reference Example 47

N- [2 - [(E) - (dimethylamino) methylidene] - 1 - oxo -2, 3- dihydro -1H-indene -5-yl] acetamide

[Chemical Formula 115]

5-アセトアミド-1-インダノン (2.5g, 13.2mmol) にジメチルホルムアミドジメチルアセタールを加え、100 deg Cで3.5時間攪拌した後、室温にまで冷却した。

析出した粗生成物を集め酢酸エチルで洗浄して、表題化合物 (2.73g) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 2.08 (3H, s), 3.13 (6H, s), 3.87 (2H, s), 7.31 (1H,s), 7.52 (2H, m), 7.86

5 -acetamide -1- indanone in (2.5 g, 13.2mmol) with 100 deg C 3.5 hours after agitating, it cooled to room temperature including dimethylformamide dimethyl acetal .

You gathered crude product which it precipitated and washed with the ethylacetate , acquired title compound (2.73 g).

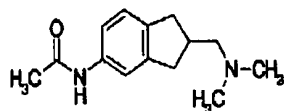
¹H nmr (DMSO -d₆);δ: 2.08 (3 H, s), 3.13 (6 H, s), 3.87 (2 H, s), 7.31 (1 H, s), 7.52 (2 H,

(1H, s), 10.16 (1H, s).

参考例 48

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド

【化 116】



参考例 47 で得た N-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド (2.70g, 12.3mmol) と 10% パラジウム-炭素 (0.3g) を、メタノール (60ml) と酢酸 (6ml) 混合溶液に加え、水素雰囲気下において 40 deg C で 1 日間攪拌した後、触媒をろ過し、ろ液を減圧下留去した。

反応液に 1 規定塩酸 (15ml) を加え、酢酸エチルで洗浄した後、炭酸カリウムを加えて酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (48.9mg) を得た。

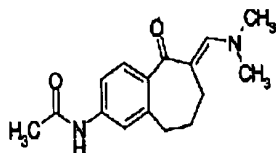
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.15 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.61 (3H, m), 3.02 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, s).

【0189】

参考例 49

N-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル]アセトアミド

【化 117】



N-(5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル)アセトアミドを用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

m), 7.86 (1 H, s), 10.16 (1 H, s).

Reference Example 48

N-[2-[(dimethylamino)methyl]-2 and 3-dihydro-1H-indene-5-yl]acetamide

[Chemical Formula 116]

1 day after agitating, catalyst was filtered with 40 deg C the N-[2-[(E)-(dimethylamino)methylidene]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-5-yl]acetamide which is acquired with Reference Example 47 (2.70 g, 12.3mmol) with 10% palladium-carbon (0.3 g), methanol (60 ml) with in addition to acetic acid (6 ml) mixed solution, in under the hydrogen atmosphere, filtrate under vacuum was removed.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate after washing with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid (15 ml), including potassium carbonate.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate.

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate), it acquired title compound (48.9 mg).

¹H nmr (CDCl₃); δ: 2.15 (3 H, s), 2.25 (6 H, s), 2.28 (2 H, m), 2.61 (3 H, m), 3.02 (2 H, m), 7.11 (2 H, m), 7.26 (1 H, s), 7.39 (1 H, s).

[0189]

Reference Example 49

N-[6-[(E)-(dimethylamino)methylidene]-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptene-2-yl]acetamide

[Chemical Formula 117]

title compound was acquired making use of N-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptene-2-yl)acetamide, by doing theoperation of being similar to Reference Example 47.

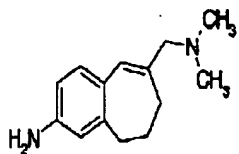
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-1.90 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.34 (2H, t, J = 6.6Hz), 2.74 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.11 (6H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.48-7.63 (3H, m), 7.73 (1H, s).

融点: 177-180 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

参考例 50

8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミン

【化 118】



参考例 49 で得た N-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル]アセトアミドを用いて、実施例 41 の 2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

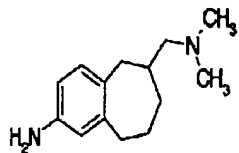
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.01 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.35 (2H, t, J = 6.3Hz), 2.72 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.91 (2H, s), 3.7 (2H, br, NH₂), 6.28 (1H, s), 6.40-6.50 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0190】

参考例 51

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミン

【化 119】



参考例 50 で得た 8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミンを用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-1.63 (3H, m), 1.65-2.22 (10H, m), 2.44-2.80 (4H, m), 3.5 (2H, br, NH₂), 6.35-6.48 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.8 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.78 - 1.90 (2 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.34 (2 H, t, J = 6.6Hz), 2.74 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 3.11 (6 H, s), 7.21 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 - 7.63 (3 H, m), 7.73 (1 H, s).

melting point: 177-180 deg C (crystallization solvent: ethylacetate -diethyl ether)

Reference Example 50

8 - [(dimethylamino) methyl] - 6 and 7 -dihydro -5H-benzo [a] cycloheptene -3- amine

[Chemical Formula 118]

By operating in same way making use of N- [6 - [(E) - (dimethylamino) methylidene] - 5 -oxo -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H-benzo [a] cycloheptene -2- yl] acetamide which isacquired with Reference Example 49, Working Example 41 2) with, it acquired title compound as oil .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.90 - 2.01 (2 H, m), 2.22 (6 H, s), 2.35 (2 H, t, J = 6.3Hz), 2.72 (2 H, t, J = 5.4 Hz), 2.91 (2 H, s), 3.7 (2 H, br, NH₂), 6.28 (1 H, s), 6.40 - 6.50 (2 H, m), 6.94 (1 H, d, J = 7.8 Hz).

[0190]

Reference Example 51

6 - [(dimethylamino) methyl] - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H-benzo [a] cycloheptene -2- amine

[Chemical Formula 119]

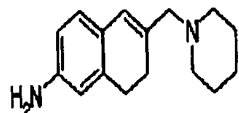
By doing operation of being similar to Reference Example 48 8 it acquireswith Reference Example 50 - [(dimethylamino) methyl] - 6 and 7 -dihydro -5H-benzo making use of [a] cycloheptene -3- amine , itacquired title compound as oil .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.30 - 1.63 (3 H, m), 1.65 - 2.22 (10 H, m), 2.44 - 2.80 (4 H, m), 3.5 (2 H, br, NH₂), 6.35 - 6.48 (2 H, m), 6.92 (1 H, d, J = 7.8 Hz).

参考例 52

6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 120】



1) 実施例 41 の 1) で得た 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン (11 g) とピペリジン (100 ml) の混合物を、24 時間加熱還流した。

過剰のピペリジンを減圧下に留去した後、得られた残さをテトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから結晶化して 6-アセトアミド-2-(1-ピペリジニルメチリデン)-1-テトラロン (7 g) を淡黄色粉末として得た。

2) 上記 1) で得た 6-アセトアミド-2-(1-ピペリジニルメチリデン)-1-テトラロンを用いて、実施例 41 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

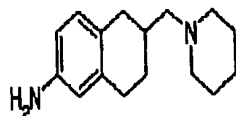
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.44-1.57 (6H, m), 2.25-2.34 (6H, m), 2.72 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.98 (2H, s), 3.59 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.45-6.47 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

【0191】

参考例 53

6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 121】



参考例 52 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.25-2.82 (19H, m), 3.36 (2H, bs), 6.44-6.49 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

参考例 54

Reference Example 52

6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine

[Chemical Formula 120]

1) Working Example 41 1) with 6 -acetamide -2- where it acquires (N, N- dimethylamino methylidene) - 1 -tetralone (11 g) with mixture of piperidine (100 ml) was done, 24 hour heating and refluxing .

After removing piperidine of excess under vacuum , crystallization doing residue which is acquired from tetrahydrofuran -isopropyl ether , 6 -acetamide -2- (1 -bipyridinyl methylidene) - 1 -tetralone itacquired (7 g) as pale yellow powder .

2) Description above 1) By operating in same way so 6 -acetamide -2- where it acquires (1 -bipyridinyl methylidene) - making use of 1 -tetralone , Working Example 41 2) with, itacquired title compound as amorphous condition powder .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.44 - 1.57 (6 H, m), 2.25 - 2.34 (6 H, m), 2.72 (2 H, t, $J=8.0$ Hz), 2.98 (2 H, s), 3.59 (2 H, s), 6.23 (1 H, s), 6.45 - 6.47 (2 H, m), 6.81 (1 H, d, $J=8.7$ Hz).

【0191】

Reference Example 53

6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalene amine

[Chemical Formula 121]

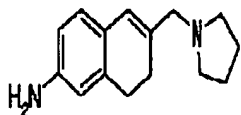
By doing operation of being similar to Reference Example 52 6 it acquires with Reference Example 52 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as amorphous condition powder .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.25 - 2.82 (19 H, m), 3.36 (2 H, bs), 6.44 - 6.49 (2 H, m), 6.88 (1 H, d, $J=8.1$ Hz).

Reference Example 54

6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 122】



実施例 41 の 1) で得た 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

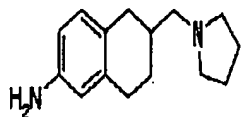
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.76-1.80 (4H, m), 2.30 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.47-2.49 (4H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.13 (2H, s), 3.59 (2H, brs), 6.26 (1H, s), 6.45-6.47 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0192】

参考例 55

6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 123】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.45-1.90 (1H, m), 1.55-2.80 (16H, m), 3.48 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 6.47 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例 56

4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 124】

6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine

[Chemical Formula 122]

By doing operation of being similar to Reference Example 52 Working Example 41 1) with 6 -acetamide -2- where it acquires (N, N- dimethylamino methylenidene) - making use of 1 -tetralone , it acquired title compound as amorphous condition powder .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.76 - 1.80 (4 H, m), 2.30 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.47 - 2.49 (4 H, m), 2.74 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.13 (2 H, s), 3.59 (2 H, brs), 6.26 (1 H, s), 6.45 - 6.47 (2 H, m), 6.82 (1 H, d, $J = 8.6$ Hz).

[0192]

Reference Example 55

6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2-naphthalene amine

[Chemical Formula 123]

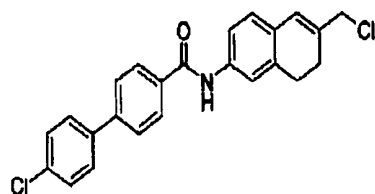
By doing operation of being similar to Reference Example 48 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as amorphous condition powder .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.45 - 1.90 (1 H, m), 1.55 - 2.80 (16 H, m), 3.48 (2 H, brs), 6.44 (1 H, s), 6.47 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.88 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz).

Reference Example 56

4' -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 124]



実施例 41 で得た 4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (750mg)のテトラヒドロフラン (30 ml)溶液に、-78 deg C で 1-クロロエチル クロロホルメート (0.23 ml)を加えた後、30 分かけて室温まで昇温した。

溶媒を減圧下に留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン-n-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (600 mg)を得た。

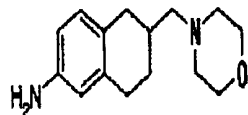
融点: 179-181 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0193】

参考例 57

6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 125】



実施例 41 の 1)で得た 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例 52、参考例 48 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.41 (1H, m), 1.80-1.82 (2H, m), 2.22-2.34 (10H,m), 3.50 (2H, s), 3.69-3.72 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.44 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz).

参考例 58

N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 126】

4' which is acquired with Working Example 41 -chloro -N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide in the tetrahydrofuran (30 ml) solution of (750 mg) , - 1 -chloroethyl chloroformate after adding (0.23 ml) , 30 minutesspending with 78 deg C, temperature rise it did to room temperature .

Removing solvent under vacuum , crystallization doing residue which itacquires, from tetrahydrofuran -n- hexane , it acquired title compound (600 mg) .

melting point : 179-181 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

【0193】

Reference Example 57

6 - (4 -morpholinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalene amine

[Chemical Formula 125]

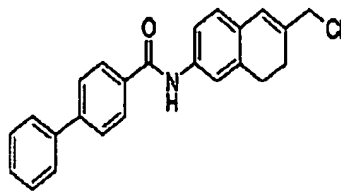
By sequential doing operation of being similar to Reference Example 52, Reference Example 48 the Working Example 41 1) with 6 -acetamide -2- where it acquires (N, N- dimethylamino methylidene) - making use of 1 -tetralone ,it acquired title compound as amorphous condition powder .

¹H nmr (CDCl₃) δ: 1.22 - 1.41 (1 H, m), 1.80 - 1.82 (2 H, m), 2.22 - 2.34 (10 H, m), 3.50 (2 H, s), 3.69 - 3.72 (1 H, m), 6.40 (1 H, s), 6.44 (1 H, d, J = 8.1Hz), 6.85 (1 H, d, J = 8.1 Hz).

Reference Example 58

N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 126]



実施例 47 で得た N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例 56 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

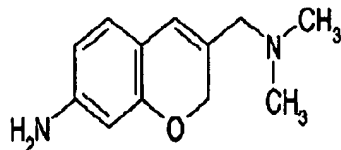
融点: 163-165 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

[0194]

参考例 59

3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミン

【化 127】



7-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-4-オンを用いて、実施例 41 の 1) および実施例 41 の 2) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

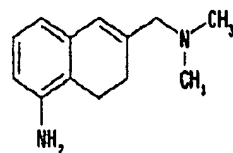
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20 (6H, s), 2.94 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 4.71 (2H, s), 6.16-6.21 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[0195]

参考例 60

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-1-ナフタレンアミン

【化 128】



1) 文献既知の方法 (シンセテック コミュニケーションズ, 26(18), 3443 (1996))により合成した 4-(2-アミノフェニル)ブタン酸メチル 塩酸塩

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Reference Example 56 N- which is acquired with Working Example 47 [6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

melting point : 163-165 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

[0194]

Reference Example 59

3 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 2 H-chromene -7-amine

[Chemical Formula 127]

title compound was acquired making use of 7 -acetylamino -3, 4- dihydro chromene -4- on , Working Example 41 1) and the Working Example 41 2) with by sequential doing similar operation.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.20 (6 H, s), 2.94 (2 H, s), 3.66 (2 H, brs), 4.71 (2 H, s), 6.16 - 6.21 (2 H, m), 6.76(1 H, d, J = 7.8 Hz).

[0195]

Reference Example 60

6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -1- naphthalene amine

[Chemical Formula 128]

4 it synthesizes [shinsetekku] [komyunikeeshonzu], 26 (18), with 3443 (1996) - (2 -amino phenyl) methyl butanoate acetate (7.20 g, 0.037 mol) and the triethylamine (5.06 g,

(7.20 g, 0.037 mol)およびトリエチルアミン (5.06 g, 0.05 mol)を、テトラヒドロフラン (60ml)に溶解し、塩化アセチル (3.51 g, 0.045 mol)を滴下した。

室温で 30 分間攪拌し、反応液に酢酸エチル、1 規定塩酸を加え抽出した。

有機層を水洗、濃縮乾固し、残留物に酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合液を加え、晶出物をろ取り、4-(2-アセチルアミノフェニル)ブタン酸メチル 6.40g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.77-1.86 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.41-2.45 (2H, m), 2.59-2.62 (2H, m), 3.74 (3H, s), 7.03 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.11-7.12 (1H, m), 7.22 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.33 (1H, s).

2)ポリリン酸 100g を 130 deg C に加熱し、攪拌下に 1)で得られた 4-(2-アセチルアミノフェニル)ブタン酸メチル 6.40g (0.027mol)を加えた。

1 時間攪拌後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチル、水を加えて抽出した。

有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄、濃縮し、残留物に酢酸エチル-n-ヘキサン=1:1 の混合液を加え、晶出物をろ取り、5-アセチルアミノ-1-テトラロン 2.80g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.10-2.19 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.84 (2H, t, J=5.7 Hz), 7.06 (1H, brs), 7.34 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.95 (1H, d, J=7.5 Hz).

3)得られた 5-アセチルアミノ-1-テトラロン 0.6g (3.0mmol)をジメチルホルムアミド ジエチルアセタール 20ml に溶解し、4 時間加熱還流した。

晶出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄して、5-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチリデン-1-テトラロン 0.58g を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.21 (3H, s), 2.68-2.72 (2H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.11 (6H, s), 7.26-7.31 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.92 (1H, m). 4)トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 424mg (2.0mmol)を、氷冷下、酢酸 5ml とテトラヒドロフラン 1ml の混合溶液に溶解し、3)で得られた 5-アセチルアミノ-2-ジメチルアミノメチリデン-1-テトラロン 129mg (0.5mmol)を加え、15 分間攪拌した。

反応液を濃縮し、残留物にメタノール 10ml を加

0.05 mol), was melted in tetrahydrofuran (60 ml), acetyl chloride (3.51 g, 0.045 mol) was dripped. 1) literature known method

30 minute it agitated with room temperature , it extracted in reaction mixture including ethylacetate , 1 normal hydrochloric acid .

water wash , concentrated dry solid it did organic layer , it filtered crystallized matter in residue including mixed solution of ethylacetate -n- hexane (1: 1), 4 - it acquired (2 -acetylamino phenyl) methyl butanoate 6.40g as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 1.77 - 1.86 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.41 - 2.45 (2 H, m), 2.59 - 2.62 (2 H, m), 3.74 (3 H, s), 7.03 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.11 - 7.12 (1 H, m), 7.22 (1 H, t, J=7.3 Hz), 8.08 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.33 (1 H, s).

2) polyphosphoric acid 100g was heated to 130 deg C, under agitating 1) with 4 itacquires - (2 -acetylamino phenyl) methyl butanoate 6.40g (0.027 mol) was added.

1 hour agitation later, you opened reaction mixture to ice water , you extracted including ethylacetate , water.

With saturated aqueous sodium bicarbonate solution , saline you washed, concentrated organic layer , you filtered the crystallized matter in residue including mixed solution of ethylacetate -n- hexane =1:1, you acquired 5-acetylamino -1- tetralone 2.80g as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 2.10 - 2.19 (2 H, m), 2.24 (3 H, s), 2.66 (2 H, t, J=6.3 Hz), 2.84 (2 H, t, J=5.7 Hz), 7.06 (1 H, brs), 7.34 (1 H, t, J=7.5 Hz), 7.82 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.95 (1 H, d, J=7.5 Hz).

3) 5 -acetylamino -1- tetralone 0.6g where it acquires it melted (3.0 mmol) in dimethylformamide diethyl acetal 20ml , 4 hours heating and refluxing did.

It filtered crystallized matter , washed with ethylacetate , 5 -acetylamino -2- it acquired the(dimethylamino) methylidene -1- tetralone 0.58g as yellow powder .

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 2.21 (3 H, s), 2.68 - 2.72 (2 H, m), 2.86 - 2.90 (2 H, m), 3.11 (6 H, s), 7.26 - 7.31 (2 H, m), 7.62 (1 H, m), 7.69 (1 H, s), 7.92 (1 H, m). 4) It melted triacetoxo hydro boric acid sodium 424mg (2.0 mmol), in mixed solution of under ice cooling , acetic acid 5ml and tetrahydrofuran 1ml , 15 min it agitated 3) with 5-acetylamino -2- dimethylamino methylidene -1- tetralone 129mg where it acquires including (0.5 mmol).

reaction mixture was concentrated, under ice cooling , sodium

え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 38mg (1mmol)を加えた。

1 時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に 5 規定塩酸、酢酸エチルを加え抽出し、水層を 2 時間加熱還流した。

反応液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)にて精製し、表題化合物 80mg を無色油状物として得た。

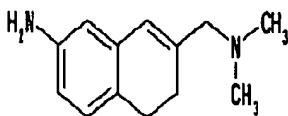
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24(6H, s), 2.37(2H, t, J=8.1 Hz), 2.63(2H, t, J=8.1Hz), 2.97(2H, s), 3.58(2H, brs), 6.29(1H, s), 6.53(1H, d, J=8.1 Hz), 6.57 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97(1H, t, J=8.1 Hz).

【0196】

参考例 61

7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 129】



1) 7-ニトロ-1-テトラロン 8.32g (0.044mol)、濃塩酸 24ml (0.29mol)をメタノール 100ml に溶解し、鉄粉 7.30g (0.13mol)を 1 時間かけて徐々に加えた。

1 時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。

有機層を乾燥後、濃縮し、残留物にテトラヒドロフラン 100ml、トリエチルアミン 5.05g (0.05mol)を加えた。

氷冷下、塩化アセチル 3.92g (0.05mol)を加え、30 分間攪拌後、酢酸エチル、1 規定塩酸を加えて抽出した。

有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、7-アセチルアミノ-1-テトラロン 7.52g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.09-2.18 (2H, m), 2.21(3H, s), 2.65 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (1H, s),

borohydride 38mg (1 mmol) was added to residue including methanol 10ml .

1 hour agitation later, it concentrated reaction mixture , it extracted in residue including 5 normal hydrochloric acid , ethylacetate , 2 hours heating and refluxing did water layer .

It extracted in reaction mixture including 4 rule sodium hydroxide water solution , ethylacetate , after water wash ,concentrated organic layer , refined residue with alumina column chromatography (developing solvent ; ethylacetate :n- hexane =1:1), itacquired title compound 80mg as colorless oil .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.24 (6 H, s), 2.37 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.63 (2 H, t, J=8.1Hz), 2.97 (2 H, s), 3.58 (2 H, brs), 6.29 (1 H, s), 6.53 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.57 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, t, J=8.1 Hz).

【0196】

Reference Example 61

7 - [(dimethylamino) methyl] - 5 and 6 -dihydro -2-naphthalene amine

【Chemical Formula 129】

1) 7 -nitro -1- tetralone 8.32g (0.044 mol), it melted concentrated hydrochloric acid 24ml (0.29 mol) in methanol 100ml , 1 hour applied iron decimeter 7.30g (0.13 mol) and added gradually.

1 hour agitation later, it concentrated reaction mixture , it extracted in residue including 4 rule sodium hydroxide water solution , ethylacetate .

organic layer was concentrated after drying, tetrahydrofuran 100ml , triethylamine 5.05g (0.05 mol) was added to the residue .

It extracted including under ice cooling , acetyl chloride 3.92g (0.05 mol), 30 minute agitation later,including ethylacetate , 1 normal hydrochloric acid .

It concentrated organic layer , refined residue with silica gel column chromatography (developing solvent :ethylacetate), itacquired 7 -acetylamino -1- tetralone 7.52g as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.09 - 2.18 (2 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, J=6.3 Hz), 2.94 (2 H, t, J=6.3 Hz), 7.24 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.82(1 H, s), 7.98 (1 H,

7.98 (1H, brs), 8.15 (1H, d, J=7.5 Hz).

2) 1)で得られた 7-アセチルアミノ-1-テトラロン 3.00g (0.0148mol)を用いて、参考例 60 の 3)と同様の方法により 7-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチリデン-1-テトラロン 2.95g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (3H, s), 2.78-2.82 (2H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.14 (6H, s), 7.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.74 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.09-8.12 (1H, m), 8.24 (1H, s).

3) 2)で得られた 5-アセチルアミノ-2-ジメチルアミノメチレン-1-テトラロン 628mg (2.43mmol)を用いて、参考例 60 の 4)と同様の方法により表題化合物 300mg を無色油状物として得た。

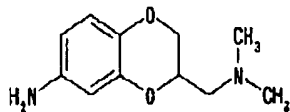
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.29 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.71 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.97 (2H, s), 3.52 (2H, brs), 6.24 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.8 Hz).

【0197】

参考例 62

N,N-ジメチル-N-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン

【化 130】



1) 1,2-ジヒドロキシ-4-ニトロベンゼン 5.00g (0.032mol)、炭酸カリウム 9.67g (0.07mol)、エピブロモヒドリン 5.30g (0.039mol)をジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、100 deg C で 1 時間撹拌した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル)にて精製し、溶出物を酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合溶液で洗浄し、(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 3.31g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.95-1.99 (1H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.19-4.29 (2H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.78-7.81 (2H, m).

2) 1)で得られた(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 1.00g (4.74mmol)

brs), 8.15 (1 H, d, J=7.5 Hz).

2) 1) So 7 -acetylamino -1- tetralone 3.00g where it acquires making use of (0.0148 mol), Reference Example 60 3) with with similar method 7 -acetylamino -2- it acquired (dimethylamino) methylidene -1- tetralone 2.95g as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.17 (3 H, s), 2.78 - 2.82 (2 H, m), 2.88 - 2.93 (2 H, m), 3.14 (6 H, s), 7.14(1 H, d, J=8.1 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 8.09 - 8.12 (1 H, m), 8.24 (1 H, s).

3) 2) So 5 -acetylamino -2- dimethylamino methylene -1- tetralone 628mg where it acquires making use of (2.43 mmol), Reference Example 60 4) with with similar method it acquired title compound 300mg as colorless oil .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.23 (6 H, s), 2.29 (2 H, t, J=8.4 Hz), 2.71 (2 H, t, J=8.4 Hz), 2.97 (2 H, s), 3.52 (2 H, brs), 6.24 (1 H, s), 6.41 (1 H, s), 6.46 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.90 (1 H, d, J=7.8 Hz).

[0197]

Reference Example 62

N, N- dimethyl -N- [(7 -amino -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine

[Chemical Formula 130]

1) 1 and 2 -dihydroxy -4- nitrobenzene 5.00g (0.032 mol), potassium carbonate 9.67g (0.07 mol), it melted epi bromo hydrin 5.30g (0.039 mol) in the dimethylformamide 100ml , 1 hour agitated with 100 deg C.

Including water, it extracted with ethylacetate .

After water wash , it concentrated organic layer , refined residue with the alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), washed eluted substance with mixed solution of ethylacetate -n- hexane (1: 1), it acquired(7 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methanol 3.31 g as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.95 - 1.99 (1 H, m), 3.89 - 3.97 (2 H, m), 4.19 - 4.29 (2 H, m), 4.41 -4.45 (1 H, m), 6.96 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.78 - 7.81 (2 H, m).

2) 1) So (7 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methanol 1.00g which is acquired (4.74 mmol) with it melted

トリエチルアミン 719mg (7.10mmol)をジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、メタンсульホニルクロリド 651mg (5.68mmol)を加えて、室温で 30 分間攪拌した。

ジメチルアミン水溶液を加え 60 deg C で 5 時間攪拌した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、N,N-ジメチル-N-[(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 802mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (6H, s), 2.50-2.68 (2H, m), 4.02-4.09 (2H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 4.39-4.44 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8.9Hz), 7.76-7.84 (2H, m).

3) 2)で得られた N,N-ジメチル-N-[(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 802mg (3.37mmol)と濃塩酸 3ml をメタノール 10ml に溶解し、鉄粉 0.80g (14mmol)を 1 時間かけて静かに加えた。

1 時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。

有機層を乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-n-ヘキサン=3:7)にて精製し、表題化合物 514mg を無色油状物として得た。

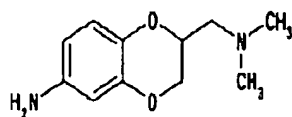
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32 (6H, s), 2.43-2.64 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.86-3.93 (1H, m), 4.19-4.27 (2H, m), 6.18-6.22 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.67 (1H, d, J=8.7 Hz).

[0198]

参考例 63

N,N-ジメチル-N-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン

【化 131】



1) 1,2-ジヒドロキシ-4-ニトロベンゼン 4.65g (0.030mol)、炭酸カリウム 8.71g (0.063mol)、メトキシメチルクロリド 2.42g (0.030mol)をジメチルホルムアミド 50ml に溶解し、40 deg C で 30 分間攪拌した。

triethylamine 719mg (7.10 mmol) in dimethylformamide 30ml, 30 minute it agitated with room temperature including the methane sulfonyl chloride 651mg (5.68 mmol).

5 hours it agitated with 60 deg C including dimethyl amine water solution.

Including water, it extracted with ethylacetate.

After water wash, it concentrated organic layer, refined residue with the alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate :n- hexane =3:7), it acquired N, N-dimethyl -N- [(7 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine 802mg as colorless oil.

¹H-nmr (CDCl₃); de: 2.34 (6 H, s), 2.50 - 2.68 (2 H, m), 4.02 - 4.09 (2 H, m), 4.30 - 4.36 (1 H, m), 4.39 - 4.44 (2 H, m), 6.94 (1 H, d, J=8.9Hz), 7.76 - 7.84 (2 H, m).

3) 2) So N, N- dimethyl -N- [(7 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine 802mg which is acquired (3.37 mmol) with it melted the concentrated hydrochloric acid 3ml in methanol 10ml, 1 hour applied iron decimeter 0.80g (14 mmol) and added gently.

1 hour agitation later, it concentrated reaction mixture, it extracted in residue including 4 rule sodium hydroxide water solution, ethylacetate.

After drying, it concentrated organic layer, refined residue with the silica gel column chromatography (developing solvent :ethylacetate -n- hexane =3:7), it acquired title compound 514mg as colorless oil.

¹H-nmr (CDCl₃); de: 2.32 (6 H, s), 2.43 - 2.64 (2 H, m), 3.40 (2 H, s), 3.86 - 3.93 (1 H, m), 4.19 - 4.27 (2 H, m), 6.18 - 6.22 (1 H, m), 6.29 (1 H, s), 6.67 (1 H, d, J=8.7 Hz).

[0198]

Reference Example 63

N, N- dimethyl -N- [(6 -amino -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine

[Chemical Formula 131]

1) 1 and 2 -dihydroxy -4- nitrobenzene 4.65g (0.030 mol), potassium carbonate 8.71g (0.063 mol), it melted methoxymethyl chloride 2.42g (0.030 mol) in the dimethylformamide 50ml, 30 minute agitated with 40 deg C.

間撹拌した。

エピブロモヒドリン 7.20g (0.045mol)を加え 60 deg C で 80 分間撹拌した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:酢酸エチル-n-ヘキサン=1:4)にて精製し、2-[[2-(メトキシメトキシ)-5-ニトロフェノキシ]メチル]オキシラン 2.61g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.79-2.81 (1H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.53 (3H, s), 4.01-4.07 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 5.32 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.82-7.91 (2H, m).

2) 1)で得られた 2-[[2-(メトキシメトキシ)-5-ニトロフェノキシ]メチル]オキシラン 4.00g (0.016mol)をメタノール 50ml に溶解し、10%塩酸メタノール溶液 10ml を加えて、室温で 30 分間撹拌した。

溶媒を濃縮し、残留物にメタノール 30ml、炭酸カリウム 6.50g (0.047mol)を加え、60 deg C で 1 時間撹拌した。

溶媒を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:酢酸エチル)にて精製し、(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 2.12g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-1.94 (1H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.78-7.82 (2H, m).

3) 2)で得られた(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 1.00g (4.74mmol)を用いて、参考例 62 の 2)と同様の方法で、N,N-ジメチル-N-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 910mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (6H, s), 2.52-2.70 (2H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 4.35-4.39 (3H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.77-7.80 (2H, m).

4) 3)で得られた N,N-ジメチル-N-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 910mg (3.82mmol)を用いて、参考例 62 の 3)と同様の方法で、表題化合物 750mg を無色油状物として得た。

80 minute it agitated with 60 deg C including epi bromo hydrin 7.20g (0.045 mol).

Including water, it extracted with ethylacetate .

After water wash , it concentrated organic layer , refined residue with the alumina column chromatography (developing solvent :ethylacetate -n- hexane =1:4), 2 - it acquired [[2 - (methoxy methoxy) - 5 -nitro phenoxy] methyl] oxirane 2.61g as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.79 - 2.81 (1 H, m), 2.93 - 2.96 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.53 (3 H, s), 4.01 -4.07 (1 H, m), 4.40 - 4.45 (1 H, m), 5.32 (2 H, s), 7.22 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.82 - 7.91 (2 H, m).

2) 1) So 2 it acquires - it melted [[2 - (methoxy methoxy) - 5 -nitro phenoxy] methyl] oxirane 4.00g (0.016 mol) in methanol 50ml , 30 minute it agitated with room temperature including 10% hydrochloric acid methanol solution 10ml .

It concentrated solvent , in residue 1 hour it agitated with 60 deg C including methanol 30ml , potassium carbonate 6.50g (0.047 mol).

It concentrated solvent , it extracted with ethylacetate including thewater.

After water wash , it concentrated organic layer , refined residue with the alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), it acquired (6 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methanol 2.12g as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.90 - 1.94 (1 H, m), 3.89 - 3.97 (2 H, m), 4.19 - 4.28 (2 H, m), 4.41 -4.45 (1 H, m), 6.97 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.78 - 7.82 (2 H, m).

3) 2) So making use of (6 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methanol 1.00g (4.74 mmol) which is acquired, Reference Example 62 2) with with similar method , it acquired N, N- dimethyl -N- [(6 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine 910mg as the colorless oil .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.35 (6 H, s), 2.52 - 2.70 (2 H, m), 3.98 - 4.05 (2 H, m), 4.35 - 4.39 (3 H, m),6.95 - 6.98 (1 H, m), 7.77 - 7.80 (2 H, m).

4) 3) So making use of N, N- dimethyl -N- [(6 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine 910mg (3.82 mmol) which is acquired, the Reference Example 62 3) with with similar method , it acquired title compound 750mg as the colorless oil .

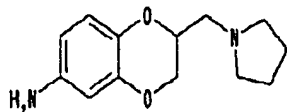
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.32 (6H, s), 2.43-2.64 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.86-3.92 (1H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 6.19-6.28 (2H, m), 6.67-6.70 (1H, m).

【0199】

参考例 64

1-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジン

【化 132】



1) (6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 1.12g (5.30mmol)とピロリジン 10ml を用いて、参考例 62 の 2)と同様の方法で 1-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジン 1.30g を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79-1.83 (4H, m), 2.60-2.62 (4H, m), 2.78 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.00-4.07 (1H, m), 4.38-4.42 (2H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m).

2) 1)で得た 1-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジン 1.30g (4.92mmol)を用いて、参考例 62 の 3)と同様の方法で表題化合物 1.03g を無色油状物として得た。

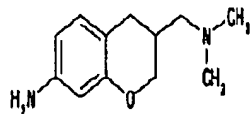
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.74-1.83 (4H, m), 2.54-2.63 (4H, m), 2.69-2.72 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.91-3.97 (1H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 6.18-6.25 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0200】

参考例 65

N-[(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イル)メチル]-N,N ジメチルアミン

【化 133】



参考例 59 で得た 3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミン 150mg (0.73mmol)、1 規定塩酸 0.5ml、10%パラジウム炭素 40mg を

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.32 (6 H, s), 2.43 - 2.64 (2 H, m), 3.40 (2 H, s), 3.86 - 3.92 (1 H, m), 4.13 - 4.27 (2 H, m), 6.19 - 6.28 (2 H, m), 6.67 - 6.70 (1 H, m).

【0199】

Reference Example 64

1 - [(6-amino -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] pyrrolidine

[Chemical Formula 132]

1) (6 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methanol 1.12g (5.30 mmol) with making use of pyrrolidine 10ml , Reference Example 62 2) with 1- it acquired [(6 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] pyrrolidine 1.30g with similar method as colorless oil .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.79 - 1.83 (4 H, m), 2.60 - 2.62 (4 H, m), 2.78 (2 H, d, J=5.9 Hz), 4.00 - 4.07 (1 H, m), 4.38 - 4.42 (2 H, m), 6.95 - 6.98 (1 H, m), 7.76 - 7.80 (2 H, m).

2) 1) So 1 it acquires - making use of [(6 -nitro -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] pyrrolidine 1.30g (4.92 mmol), Reference Example 62 3)with it acquired title compound 1.03g with similar method as colorless oil .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.74 - 1.83 (4 H, m), 2.54 - 2.63 (4 H, m), 2.69 - 2.72 (2 H, m), 3.40 (2 H, s), 3.91 - 3.97 (1 H, m), 4.18 - 4.30 (2 H, m), 6.18 - 6.25 (2 H, m), 6.70 (1 H, d, J=8.4 Hz).

【0200】

Reference Example 65

N - [(7 -amino -3, 4- dihydro -2H-chromene -3- yl) methyl] -N, Ndimethyl amine

[Chemical Formula 133]

3 it acquires with Reference Example 59 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 2 H-chromene -7-amine 150mg (0.73 mmol), it melted 1 normal hydrochloric acid 0.5ml ,

メタノール 5ml に溶解し、常温常圧で接触水素添加した。

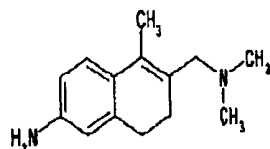
触媒をろ去後、ろ液を濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、表題化合物 15mg を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20-2.24 (3H, m), 2.24(6H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 6.20 (1H, m), 6.21-6.25 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=7.8 Hz).

参考例 66

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 134】



1) 6-アセチルアミノ-1-テトラロン 5.5g (0.027mol)とジメチルメチレンアンモニウムクロリド 6.3g (0.068mol)をアセトニトリル 100mlとテトラヒドロフラン 100ml の混合溶液に溶解し、48 時間撹拌した。

晶出物をろ取り、テトラヒドロフランで洗浄後、酢酸エチルに溶解し、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。

有機層を濃縮し、6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロン 4.48g を無色油状物として得た。

2) 得られた 6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロン 260mg (1.00mmol)をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、氷冷下、1M メチルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液 3ml (3.00mmol)を加えて、室温下、16 時間撹拌した。

塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を濃縮後、残留物に 5 規定塩酸、酢酸エチルを加えて分液し、水層に濃塩酸を加えて 4 時間還流した。

反応液を濃縮し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を濃縮

10%palladium-carbon 40mg in methanol 5ml , contact hydrogenation did with ambient temperature ambient pressure .

catalyst after removal by filtration , it concentrated filtrate , refined the residue with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate :n- hexane =3:7), it acquired title compound 15mg as colorless oil .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.20 - 2.24 (3 H, m), 2.24 (6 H, m), 2.30 - 2.40 (1 H, m), 2.75 - 2.80 (1 H, m), 3.60 (1 H, m), 3.75 - 3.80 (2 H, m), 4.20 - 4.25 (1 H, m), 6.20 (1 H, m), 6.21 - 6.25 (1 H, m), 6.82(1 H, d, J=7.8 Hz).

Reference Example 66

6 - [(dimethylamino) methyl] - 5 -methyl -7, 8-dihydro -2-naphthalene amine

[Chemical Formula 134]

1) 6 -acetyl amino -1- tetralone 5.5g (0.027 mol) with it melted dimethyl methylene ammonium chloride 6.3g (0.068 mol) in mixed solution of acetonitrile 100ml and tetrahydrofuran 100ml , 48 hours agitated.

It filtered crystallized matter , after washing, melted in ethylacetate with the tetrahydrofuran , separating it did including 0.5 rule sodium hydroxide water solution .

It concentrated organic layer , 6 -acetyl amino -2- it acquired (dimethylamino) methyl -1- tetralone 4.48g as the colorless oil .

2) 6 -acetyl amino -2- where it acquires it melted (dimethylamino) methyl -1- tetralone 260mg (1.00 mmol) in tetrahydrofuran 10ml ,under room temperature , 16 hours it agitated including under ice cooling , 1Mmethyl magnesium bromide tetrahydrofuran solution 3ml (3.00 mmol) .

Including ammonium chloride aqueous solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after concentrating, separating it did in residue including 5 normal hydrochloric acid , ethylacetate , 4 hours reflux it did in water layer including concentrated hydrochloric acid .

It concentrated reaction mixture , it extracted including 1 normal sodium hydroxide water solution ,

し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、表題化合物 83mg を無色油状物として得た。

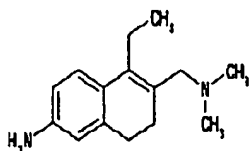
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.04 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.66 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.04 (2H, s), 3.62 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.51-6.55 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=8.1 Hz).

【0201】

参考例 67

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-エチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 135】



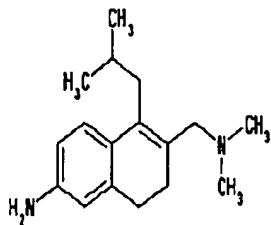
参考例 66 の 1)で得た 6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロンとエチルマグネシウムブロミドを用いて、参考例 66 の 2)と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.24 (6H, s), 2.27 (2H, m), 2.52-2.66 (4H, m), 3.04 (2H, s), 3.61 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.51-6.55 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=8.1 Hz).

参考例 68

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-イソブチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 136】



参考例 66 の 1)で得た 6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロンとイソブチルマグネシウムブロミドを使用し、参考例 66 の 2)と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.73-1.79 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.44 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.63 (2H, t, J=7.0 Hz).

ethylacetate ,concentrated organic layer , refined residue with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate :n- hexane =3:7), itacquired title compound 83mg as colorless oil .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.04 (3 H, s), 2.24 (6 H, s), 2.28 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.66 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.04 (2 H, s), 3.62 (2 H, s),6.49 (1 H, s), 6.51 - 6.55 (1 H, m), 7.10 (1 H, d, J=8.1 Hz).

【0201】

Reference Example 67

6 - [(dimethylamino) methyl] - 5 -ethyl -7, 8-dihydro -2-naphthalene amine

[Chemical Formula 135]

Reference Example 66 1) with 6 -acetylamino -2- where it acquires making use of (dimethylamino) methyl -1- tetralone and ethyl magnesium bromide , Reference Example 66 2) with to similar it acquired the title compound as colorless oil .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.06 (3 H, t, J=7.5 Hz), 2.24 (6 H, s), 2.27 (2 H, m), 2.52 - 2.66 (4 H, m), 3.04 (2 H, s), 3.61(2 H, s), 6.51 (1 H, s), 6.51 - 6.55 (1 H, m), 7.11 (1 H, d, J=8.1 Hz).

Reference Example 68

6 - [(dimethylamino) methyl] - 5 -isobutyl -7, 8-dihydro -2-naphthalene amine

[Chemical Formula 136]

You acquired title compound Reference Example 66 1) with 6 -acetylamino -2- where it acquiresyou used (dimethylamino) methyl -1- tetralone and isobutyl magnesium bromide , Reference Example 66 2) with to similar as colorless oil .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 0.88 (6 H, d, J=6.7 Hz), 1.73 - 1.79 (1 H, m), 2.21 (6 H, s), 2.28 (2 H, t, J=7.0 Hz), 2.44 (2 H, d, J=7.3 Hz), 2.63(2 H, t, J=7.0 Hz),

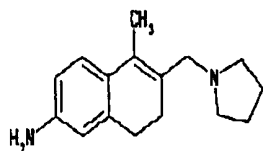
Hz), 3.09 (2H, s), 3.60 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.51-6.53 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=7.8 Hz).

【0202】

参考例 69

5-メチル-6- (1-ピロリジニルメチル)- 7,8-ジヒドロ -2-ナフタレンアミン

【化 137】



1) 実施例 41 の 1) で得られた 6-アセチルアミノ -2-(ジメチルアミノ)メチリデン-1-テトラロン 4.90g (0.017mol) をピロリジン 25ml に懸濁し、2 時間加熱還流した。

晶出物をろ取し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合溶液で洗浄し、6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチリデン-1-テトラロン 5.03g を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-2.00 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.70-3.00 (4H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.70-7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=8.4 Hz).

2) 酢酸 50ml とテトラヒドロフラン 12.5ml の混合溶液に、氷冷下、トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 3.18g (0.015mol) を溶解し、1) で得た 6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチリデン-1-テトラロン 2.84g (0.01mol) を加えた。

1 時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて攪拌した。

晶出物をろ取し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合溶液で洗浄して、6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチル-1-テトラロン 2.65g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (4H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.35-2.98 (10H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=8.4 Hz).

3) 2) で得られた 6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチル-1-テトラロンを用いて、参考例 66 の 2) と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.79 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.31 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.49-2.54 (4H,

3.09 (2 H, s), 3.60 (2 H, s), 6.49 (1 H, s), 6.51 - 6.53 (1 H, m), 7.08 (1 H, d, J=7.8 Hz).

【0202】

Reference Example 69

5-methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine

[Chemical Formula 137]

1) Working Example 41 1) with 6-acetylamino -2- where it acquires suspension it did(dimethylamino) methylidene -1-tetralone 4.90g (0.017 mol) in pyrrolidine 25ml , 2 hours heating and refluxing did.

It filtered crystallized matter , washed with mixed solution of ethylacetate -n- hexane (1: 1), itacquired 6 -acetylamino -2-pyrrolidinyl methylidene -1- tetralone 5.03g as yellow crystal .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.75 - 2.00 (4 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.70 - 3.00 (4 H, m), 3.50 - 3.70 (4 H, m), 7.20 - 7.25 (1 H, m), 7.67 (1 H, s), 7.70 - 7.90 (2 H, m), 7.97 (1 H, d, J=8.4 Hz).

2) under ice cooling , triacetoxy hydro boric acid sodium 3.18g (0.015 mol) was melted in mixed solution of acetic acid 50ml and tetrahydrofuran 12.5ml , 1) with 6 -acetylamino -2- pyrrolidinyl methylidene -1- tetralone 2.84g where it acquires (0.01 mol) was added.

1 hour agitation later, it concentrated reaction mixture , in residue , itagitated including 1 normal sodium hydroxide water solution , ethylacetate .

It filtered crystallized matter , washed with mixed solution of ethylacetate -n- hexane (1: 1), itacquired 6 -acetylamino -2-pyrrolidinyl methyl -1- tetralone 2.65g as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.78 (4 H, m), 1.90 - 2.02 (1 H, m), 2.20 (3 H, s), 2.35 - 2.98 (10 H, m), 7.20 - 7.23 (1 H, m), 7.57 (1 H, s), 7.66 (1 H, m), 7.97 (1 H, d, J=8.4 Hz).

3) 2) title compound was acquired so making use of 6 -acetylamino -2- pyrrolidinyl methyl -1- tetralone where itacquires, Reference Example 66 2) with to similar.

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.73 - 1.79 (4 H, m), 2.04 (3 H, s), 2.31 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.49 - 2.54 (4

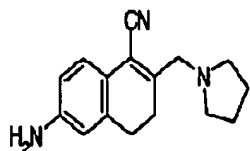
m), 2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.24 (2H, s), 3.60 (2H, brs), 6.48-6.54 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8.1 Hz).

【0203】

参考例 70

6-アミノ-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリル

【化 138】



参考例 69 の 2) で得た 6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチル-1-テトラロン (1.00g, 3.49mmol) のジクロロエタン溶液 (9ml) にトリメチルシリルニトリル (1.02ml, 7.68mmol) とよう化亜鉛 (22mg, 0.0698mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、トリメチルシリルシアノヒドリン体 (1.21g) を油状物として得た。

この油状物 (978mg, 2.73mmol) に 2.5 規定塩酸を加え、100 deg C で 1.5 時間攪拌した。

得られた水溶液を酢酸エチルで洗浄した後、水層に炭酸カリウムを加えて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) により精製して、表題化合物 (358mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.80 (4H, m), 2.56 (6H, m), 3.73 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.77 (2H, br), 6.46 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz).

【0204】

参考例 71

6-アセトアミド-2-テトラロン

H, m), 2.65 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.24 (2 H, s), 3.60 (2 H, brs), 6.48 - 6.54 (2 H, m), 7.09 (1 H, d, J=8.1 Hz).

【0203】

Reference Example 70

6-amino-2-(1-pyrrolidinyl methyl)-3 and 4-dihydro-1-naphthalene carbonitrile

[Chemical Formula 138]

Reference Example 69 2) with 6-acetylamino-2-pyrrolidinyl methyl-1-tetralone where it acquires in dichloroethane solution (9 ml) of (1.00 g, 3.49mmol) 2 day after agitating, solvent under vacuum was removed with room temperature trimethylsilyl nitrile (1.02 ml, 7.68mmol) with including iodide zinc (22 mg, 0.0698mmol).

In oil which it acquires you washed with saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate.

It refined residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate), it acquired trimethylsilyl cyanohydrin body (1.21 g) as oil.

In this oil (978 mg, 2.73mmol) 1.5 hours it agitated with 100 deg C including 2.5 normal hydrochloric acid.

After washing aqueous solution which it acquires with ethylacetate, in water layer it made basic including potassium carbonate, extracted with ethylacetate.

extracted liquid was washed with saturated saline, after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate.

Refining oil which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent; hexane: ethylacetate =5:1), it acquired title compound (358 mg).

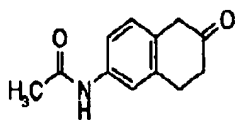
¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.80 (4 H, m), 2.56 (6 H, m), 3.73 (2 H, m), 3.50 (2 H, s), 3.77 (2 H, br), 6.46 (1 H, s), 6.55 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1 H, d, J = 8.1 Hz).

【0204】

Reference Example 71

6-acetamide-2-tetralone

【化 139】



[Chemical Formula 139]

1) 6-アセトアミド-1-テトラロン (5.00g, 24.6mmol) のメタノール溶液(60ml)に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (931mg, 24.6mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。

反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られたアルコール体 (5.05g, 24.6mmol) に p-トルエンスルホン酸 (468mg, 2.46mmol) とトルエン(120ml)を加え、100 deg C で 1 時間撹拌した。

溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製し、ヘキサンで粉末とすることにより N-(7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド (3.17g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.16 (3H, s), 2.29 (2H, m), 2.28 (2H, m), 5.97 (1H, m), 6.42 (2H, d, J=9.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.14 (1H, br), 7.20 (1H, m), 7.32 (1H, s).

2) 1)で得られた N-(7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド (3.00g, 16.0mmol) のクロロホルム溶液(80ml)に氷冷下で m-クロロ過安息香酸 (5.13g, 20.8mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。

反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製した。

得られた油状物 (3.20g, 8.89mmol) のメタノール溶液(100ml)に氷冷下で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7ml) を加え、室温で 30 分間撹拌した。

溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

1) 6 -acetamide -1- tetralone in methanol solution (60 ml) of (5.00 g, 24.6mmol) with under ice cooling 1 hour it agitated with room temperature including sodium borohydride (931 mg , 24.6mmol).

In reaction mixture you washed with saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

In alcohol (5.05 g, 24.6mmol) which it acquires 1 hour it agitated with 100 deg C p-toluenesulfonic acid (468 mg , 2.46mmol) with including toluene (120 ml) .

It removed solvent under vacuum , in residue it washed with the saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed the solvent with anhydrous sodium sulfate .

oil which it acquires was refined with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1) , N- (7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl) acetamide (3.17 g) was acquired by making powder with hexane .

¹H nmr (CDCl₃) ;δ: 2.16 (3 H, s) , 2.29 (2 H, m) , 2.28 (2 H, m) , 5.97 (1 H, m) , 6.42 (2 H, d, J=9.6 Hz) , 6.97 (1 H, d, J=8.1 Hz) , 7.14 (1 H, br) , 7.20 (1 H, m) , 7.32 (1 H, s) .

2) 1) So in chloroform solution (80 ml) of N- (7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl) acetamide (3.00 g, 16.0mmol) which is acquired with under ice cooling 2 hours it agitated with room temperature including m-chloro perbenzoic acid (5.13 g, 20.8mmol) .

In reaction mixture you washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

oil which it acquires was refined with column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1) of the alumina B.

In methanol solution (100 ml) of oil (3.20 g, 8.89mmol) which it acquires with under ice cooling 30 minute it agitated with room temperature including 1 normal sodium hydroxide water solution (10.7 ml) .

Under vacuum it removed solvent , in residue it washed with the saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed the solvent with anhydrous sodium sulfate .

得られた油状物をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;酢酸エチル:メタノール=10:1) により精製した。

得られたジオール (596mg, 2.62mmol) に p-トルエンスルホン酸 (50mg, 0.262mmol) とトルエン (26ml) を加え、120 deg C で 3 時間撹拌した。

溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:3) により精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (231mg) を得た。

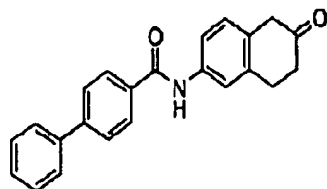
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.54 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.76 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 7.31 (1H, br), 7.61 (1H, d, J=2.0 Hz).

[0205]

参考例 72

N-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 140】



参考例 71 で得られた 6-アセトアミド-2-テトラロン (20mg, 0.098mmol) に濃塩酸 (1.5ml) を加え、100 deg C で 1 時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物とトリエチルアミン (0.014ml, 0.098mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (0.5ml) に氷冷下で、塩化[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル (21.3mg, 0.098mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。

反応液に酢酸エチルを加え 1 規定塩酸、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。

oil which it acquires was refined with column chromatography (developing solvent ;ethylacetate :methanol =10:1) of the alumina B.

In diol (596 mg , 2.62mmol) which it acquires 3 hours it agitated with 120 deg C p-toluenesulfonic acid (50 mg , 0.262mmol) with including toluene (26 ml) .

Under vacuum it removed solvent , in residue it washed with the saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed the solvent with anhydrous sodium sulfate .

oil which it acquires was refined with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:3) , title compound (231 mg) was acquired by making powder with diisopropyl ether .

¹H nmr (CDCl₃) ;δ: 2.18 (3 H, s) , 2.54 (2 H, m) , 3.04 (2 H, m) , 3.76 (2 H, s) , 7.06 (1 H, d, J=8.1 Hz) , 7.21 (1 H, dd, J=8.1, 2.0 Hz) , 7.31 (1 H, br) , 7.61 (1 H, d, J=2.0 Hz) .

[0205]

Reference Example 72

N- (6 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro -2- naphthalenyl) [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 140]

6 -acetamide -2- tetralone where it acquires with Reference Example 71 in (20 mg , 0.098mmol) 1 hour afteragitating, solvent under vacuum was removed with 100 deg C including concentrated hydrochloric acid (1.5 ml) .

In residue you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

In dimethylformamide solution (0.5 ml) of oil and triethylamine (0.014 ml , 0.098mmol) which it acquires with under ice cooling , 1 hour it agitated with room temperature chloride [1, 1' -biphenyl] - 4 -carbonyl including (21.3 mg , 0.098mmol) .

In reaction mixture you washed with 1 normal hydrochloric acid , aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , with anhydrous sodium sulfate after drying, removed solvent under vacuum .

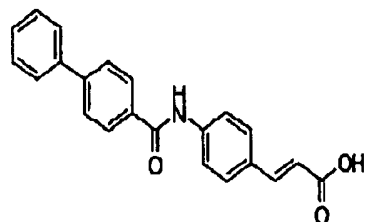
得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製して、表題化合物 (10mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.08 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.57(2H, s), 7.11 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.43 (4H, m), 7.64 (2H, m), 7.72 (3H, m), 7.96 (3H, m).

参考例 73

(E)-3-[4-[[[1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)アミノ]フェニル]-2-プロペン酸

【化 141】



4-アミノ桂皮酸 (1.51g, 9.23mmol) と炭酸水素ナトリウム (2.33g, 27.7mmol) の水-ジエチルエーテル混合溶液に、塩化 4-フェニルベンゾイル (2.00g, 9.23mmol) を氷冷下で加えた後、5 時間撹拌した。

反応液を分離後、水層に 5N 塩酸を加え析出した粗生成物を水と酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 (1.34g) を得た。

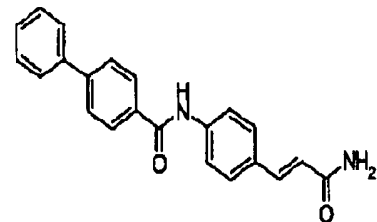
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 6.84 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.43-7.93 (12H, m), 8.09(2H, d, J = 8.4 Hz), 10.51 (1H, s).

【0206】

参考例 74

N-[4-[(E)-3-アミノ-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 142】



参考例 73 で得られた(E)-3-[4-[[[1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)アミノ]フェニル]-2-プロペ

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1), it acquired title compound (10 mg).

¹H nmr (CDCl₃);δ: 2.56 (2 H, t, J=6.6 Hz), 3.08 (2 H, t, J=6.6 Hz), 3.57 (2 H, s), 7.11 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.43 (4 H, m), 7.64 (2 H, m),7.72 (3 H, m), 7.96 (3 H, m).

Reference Example 73

(E) - 3 - [4 - [([1, 1' -biphenyl] - 4 -ylcarbonyl) amino] phenyl] - 2 -propenoic acid

[Chemical Formula 141]

4 -amino cinnamic acid (1.51 g, 9.23mmol) with water of sodium hydrogen carbonate (2.33 g, 27.7mmol) in -diethyl ether mixed solution , after adding the chloride 4- phenyl benzoyl (2.00 g, 9.23mmol) with under ice cooling , 5 hours it agitated.

reaction mixture after separating, title compound (1.34 g) was acquired in water layer the crude product which was precipitated including 5 Nhydrochloric acid by washing with thewater and ethylacetate .

¹H nmr (DMSO -d₆);δ: 6.84 (1 H, d, J = 16.0 Hz), 7.43 - 7.93 (12 H, m), 8.09 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 10.51 (1 H, s).

[0206]

Reference Example 74

N- [4 - [(E) - 3 -amino -3- oxo -1- propenyl] phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

[Chemical Formula 142]

It acquired (E) - 3 - [4 - [([1, 1' -biphenyl] - 4 -ylcarbonyl) amino] phenyl] - 2 -propenoic acid (1.00 g, 2.91mmol) with

ン酸 (1.00g, 2.91mmol) とトリエチルアミン (0.527ml, 3.79mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液に、塩化炭酸イソブチル (0.453ml, 3.49mmol) を氷冷下で加えた後、30分間撹拌した。

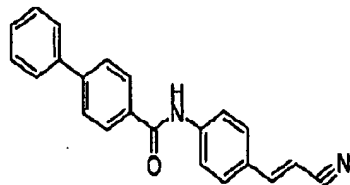
溶媒を減圧下留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した粗生成物を水とアセトニトリルで洗浄することにより表題化合物 (936mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 6.56 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.05 (1H, br), 7.52 (7H, m), 7.86 (6H, m), 8.08 (2H, d, J = 7.6 Hz).

参考例 75

N-[4-[(E)-2-シアノエチニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 143】



参考例 74 で得られた(E)-3-[4-[[[1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸 (900mg, 2.63mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液に、塩化シアヌル (727mg, 3.94mmol) を室温で加えた後、1時間撹拌した。

溶媒を減圧下留去した後、クロロホルムに溶解、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:クロロホルム:酢酸エチル=20:1) により精製して、ジエチルジエチルエーテルから表題化合物 (561mg) を無色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 6.37 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.65-7.93 (8H, m), 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz).

【0207】

参考例 76

2-[4-[(1-アセチル-3-ピペリジニル)カルボニル]フェニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

【化 144】

in dimethylformamide suspension of triethylamine (0.527 ml, 3.79mmol), after adding chloride carbon dioxide isobutyl (0.453 ml, 3.49mmol) with under ice cooling, 30 minute it agitated with Reference Example 73.

title compound (936 mg) was acquired by washing crude product which was precipitated after under vacuum removing solvent, including sodium bicarbonate water solution, with water and acetonitrile.

¹H nmr (DMSO -d₆); δ: 6.56 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 7.05 (1 H, br), 7.52 (7 H, m), 7.86 (6 H, m), 8.08 (2 H, d, J = 7.6 Hz).

Reference Example 75

N-[4-[(E)-2-cyano ethenyl] phenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxy amide

[Chemical Formula 143]

It acquired (E)-3-[4-[[[1,1'-biphenyl]-4-ylcarbonyl] amino] phenyl]-2-propenoic acid in dimethylformamide suspension of (900 mg, 2.63mmol), after adding cyanuric chloride (727 mg, 3.94mmol) with room temperature, 1 hour it agitated with the Reference Example 74.

After under vacuum removing, it melted solvent in chloroform, washed with saturated saline, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate.

Refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent; chloroform:ethylacetate = 20:1), it acquired title compound (561 mg) from diethyl diethyl ether as colorless powder.

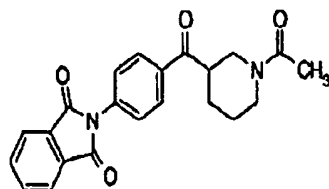
¹H nmr (DMSO -d₆); δ: 6.37 (1 H, d, J = 16.4 Hz), 7.43 - 7.51 (4 H, m), 7.65 - 7.93 (8 H, m), 8.08 (2 H, d, J = 8.6 Hz).

[0207]

Reference Example 76

2-[4-[(1-acetyl-3-pyridinyl) carbonyl] phenyl]-1H-isoin-dole-1,3(2H)-dion

[Chemical Formula 144]



1) 1-アセチル-3-ピペリジンカルボン酸 (5.00g, 29.2mmol) のフルオロベンゼン溶液 (20ml) に塩化チオニル (2.12ml, 32.1mmol) を氷冷下で加えた後、30 分間室温で撹拌した。

この溶液に塩化アルミニウム (9.74g, 73.0mmol) を加えた後、90 deg C で 1 時間撹拌した。

反応液を氷に注ぎ酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、再度飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製することにより(1-アセチル-3-ピペリジンル)(4-フルオロフェニル)メタン (4.93g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.61 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.11 and 2.15 (3H, s ands), 2.71 (1H, m), 3.11 and 3.42 (2H, m), 3.87 (1H, m), 4.53 and 4.83 (1H, m), 7.18 (2H, m), 8.02 (2H, m).

2) 1)で得られた(1-アセチル-3-ピペリジンル)(4-フルオロフェニル)メタン (4.92g, 19.7mmol) とフタルイミドカリウム (3.66g, 19.7mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (50ml) を、窒素雰囲気下に 100 deg C で 12 時間撹拌した後、不溶物をろ去し、溶媒を減圧下留去した。

残査に酢酸エチルを加え、1 規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;酢酸エチル) により精製して、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル(1:5)から、表題化合物 (4.18g) を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.66 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.13 and 2.15 (3H, s ands), 2.74 (1H, m), 3.11 and 3.43 (2H, m), 3.88 (1H, m), 4.54 and 4.85 (1H, m), 7.66 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.99

1) 1 -acetyl -3- piperidine carboxylic acid after adding thionyl chloride (2.12 ml , 32.1mmol) to fluorobenzene solution (20 ml) of (5.00 g, 29.2mmol) with under ice cooling , it agitated with 30 minute room temperature .

After adding aluminum chloride (9.74 g, 73.0mmol) to this solution , 1 hour it agitated with 90 deg C.

You poured reaction mixture to ice and extracted with ethylacetate .

extracted liquid saturated saline , saturated aqueous sodium bicarbonate solution , was washed for second time with saturated saline ,after drying, solvent under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

(1 -acetyl -3- bipyridinyl) (4 -fluorophenyl) [metanon] (4.93 g) was acquired by refining oil which it acquireswith silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1).

¹H nmr (CDCl₃) ;de: 1.61 (2 H, m), 1.80 (2 H, m), 2.11 and 2.15 (3 H, s ands), 2.71 (1 H, m), 3.11 and 3.42 (2 H, m), 3.87 (1 H, m), 4.53 and 4.83 (1 H, m), 7.18 (2 H, m), 8.02 (2 H, m).

2) 1) So it acquired (1 -acetyl -3- bipyridinyl) (4 -fluorophenyl) [metanon] (4.92 g, 19.7mmol) with dimethylformamide solution (50 ml) of potassium phthalimide (3.66 g, 19.7mmol),after under nitrogen atmosphere 12 hours agitating with 100 deg C, removal by filtration todo insoluble matter , solvent under vacuum was removed.

In residue you washed with 1 normal hydrochloric acid and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

Refining oil which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), from ethylacetate -diisopropyl ether (1: 5), it acquired title compound (4.18 g) as colorless powder .

¹H nmr (CDCl₃) ;de: 1.66 (2 H, m), 1.86 (2 H, m), 2.13 and 2.15 (3 H, s ands), 2.74 (1 H, m), 3.11 and 3.43 (2 H, m), 3.88 (1 H, m), 4.54 and 4.85 (1 H, m), 7.66 (2 H, m), 7.82 (2 H, m), 7.99 (2 H, m), 8.10 (2

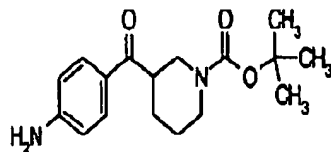
(2H, m), 8.10 (2H, m).

[0208]

参考例 77

tert-ブチル 3-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペリジンカルボキシレート

[化 145]



1) 参考例 76 で得られた 2-[4-[(1-アセチル-3-ピペリジニル)カルボニル]フェニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (4.00g, 10.6mmol) に濃塩酸 (53ml) を加え、100 deg C で 16 時間攪拌した後、不溶物をろ去した。

ろ液に炭酸カリウムを加えて塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末とすることにより(4-アミノフェニル)(3-ピペリジニル)メタン (1.69g) を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ :1.59-1.85 (4H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.45 (1H, m), 6.62 (2H, m), 7.74 (2H, m).

2) 1)で得られた(4-アミノフェニル)(3-ピペリジニル)メタン (500mg, 2.45mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (12ml) に、氷冷下、二炭酸-t-ブチル (0.562ml, 2.45mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製することにより表題化合物 (831mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.47-1.52 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.32 (1H, m), 4.13 (3H, m), 6.66(2H, d, J=8.4Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz).

H, m).

[0208]

Reference Example 77

t-butyl 3-(4-amino benzoyl) - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 145]

1) 2 it acquires with Reference Example 76 - [4 - [(1 -acetyl -3- bipyridinyl) carbonyl] phenyl] - 1 H-isoindeole -1, 3 (2 H) -dion after 16hours agitating with 100 deg C including concentrated hydrochloric acid (53 ml), insoluble matter the removal by filtration was done in (4.00 g, 10.6mmol).

In filtrate after making basic including potassium carbonate , it extractedwith ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

(4 -amino phenyl) (3 -bipyridinyl) [metanon] (1.69 g) was acquired residue which it acquires by making the powder with diisopropyl ether .

¹H nmr (CD ₃OD);de: 1.59 - 1.85 (4 H, m), 2.68 - 2.72 (2 H, m), 3.30 (2 H, m), 3.45 (1 H, m), 6.62(2 H, m), 7.74 (2 H, m).

2) 1) So to tetrahydrofuran solution (12 ml) of (4 -amino phenyl) (3 -bipyridinyl) [metanon] (500 mg , 2.45mmol) which is acquired, 1.5 hours it agitated including under ice cooling , carbon dioxide -t-butyl (0.562 ml , 2.45mmol).

In reaction mixture you washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

title compound (831 mg) was acquired by refining oil which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1).

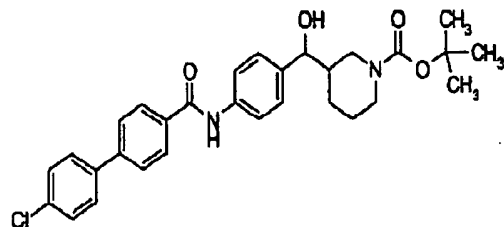
¹H nmr (CDCl ₃);de 1.47 (9 H, s), 1.47 - 1.52 (2 H, m), 1.67 - 1.74 (2 H, m), 2.00 (1 H, m), 2.72(1 H, m), 2.90 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 4.13 (3 H, m), 6.66 (2 H, d, J=8.4Hz), 7.84 (2 H, d, J=8.4Hz).

【0209】

参考例 78

tert-ブチル 3-[[4-[[[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル](ヒドロキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 146】



実施例 127 の 1) で得られた tert-ブチル 3-[[4-[[[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾイル]-1-ピペリジンカルボキシレート(506mg, 0.975mmol) を、メタノール-テトラヒドロフラン混合溶液(1:1)(10ml)に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (73.8mg, 1.95mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (488mg) を無色粉末として得た。

【0209】

Reference Example 78

t-butyl 3- [[4 - [[(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] amino] phenyl] (hydroxy) methyl] - 1 -piperidine carboxylate

【Chemical Formula 146】

Working Example 127 1) with t-butyl 3- which is acquired [4 - [[(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] amino] benzoyl] - 1 -piperidine carboxylate it melted(506 mg , 0.975mmol), in methanol -tetrahydrofuran mixed solution (1: 1) (10 ml), with under ice cooling 1 hour it agitated with room temperature including sodium borohydride (73.8 mg , 1.95mmol).

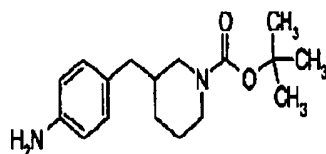
In reaction mixture you washed with saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

In residue which it acquires including diisopropyl ether , it acquired the title compound (488 mg) as colorless powder .

FABMS(pos)	521.2	[M+H] ⁺
FABMS (pos)	521. 2	[M+H] ⁺
参考例 79		
Reference Example 79		

ボキシレート

[bokishireeto]



【化 147】

【Chemical Formula 147】

参考例 77 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペリジンカルボキシレート (1.74g, 5.73mmol) のメタノール溶液(25ml)に、氷冷下で

t-butyl 3- which is acquired with Reference Example 77 (4 -amino benzoyl) - 1 -piperidine carboxylate to methanol solution (25 ml) of (1.74 g, 5.73mmol) , with under ice

水素化ホウ素ナトリウム (433mg, 11.5mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル) により精製することによりアルコール体を得た。

得られたアルコール体 (1.00g, 3.26mmol) のメタノール溶液(300ml)に 1 規定塩酸(9.79ml)と 10% パラジウム炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下 に 16 時間攪拌した。

触媒をろ去し、ろ液に炭酸カリウムを加えて塩基性とした後、溶媒を減圧下留去した。

残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン-酢酸エチル=1:1) により精製することにより表題化合物 (813mg) を得た。

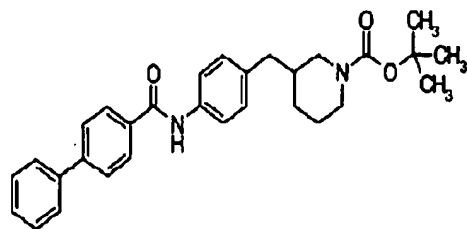
¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.46-1.76 (14H, m), 2.25-2.80 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.76 (4H, m), 6.64 (2H, m), 7.01 (2H, m).

【0210】

参考例 80

tert-ブチル 3-[4-[(1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化 148】



参考例 79 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレートと[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

cooling 1 hour it agitated with room temperature including sodium borohydride (433 mg , 11.5mmol).

In reaction mixture you washed with saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

alcohol was acquired by refining oil which it acquires with column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) of alumina B.

To methanol solution (300 ml) of alcohol (1.00 g, 3.26mmol) which it acquires 16 hours it agitated under hydrogen atmosphere 1 normal hydrochloric acid (9.79 ml) with including 10% palladium-carbon (200 mg).

catalyst removal by filtration was done, after making basic including the potassium carbonate , solvent under vacuum was removed in filtrate .

In residue you washed with saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

title compound (813 mg) was acquired by refining oil which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane -ethylacetate =1:1).

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.46 - 1.76 (14 H, m), 2.25 - 2.80 (2 H, m), 3.14 (2 H, m), 3.76 (4 H, m), 6.64(2 H, m), 7.01 (2 H, m).

[0210]

Reference Example 80

t- butyl 3- [4 - [([1, 1' -biphenyl] - 4 -ylcarbonyl) amino] benzyl] - 1 -piperidine carboxylate

[Chemical Formula 148]

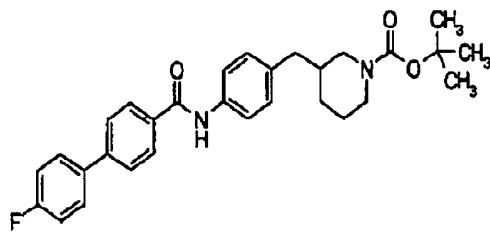
title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 t- butyl 3- which is acquired with Reference Example 79 (4 -amino benzyl) - 1 -piperidine carboxylate making use of [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxylic acid .

元素分析値	C30H34N2O3・0.5H2O として
-------	-----------------------

elemental analysis values	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₃ ·0.5H ₂ O doing
計算値 : C,	75.13; H, 7.36; N, 5.84.
calculated value : C,	75.13 ; H, 7.36; N, 5.84.
実験値 : C,	74.83; H, 7.25; N, 5.65.
experimental value : C,	74.83 ; H, 7.25; N, 5.65.
融点 : 135-137 °C	
melting point : 135-137 *	
参考例 81	
Reference Example 81	

-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジン
カルボキシレート

-yl) carbonyl]amino]benzyl]-1- piperidine carboxylate



【化 149】

[Chemical Formula 149]

参考例 80 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレートと 4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 t- butyl 3- which is acquired with Reference Example 80 (4 -amino benzyl) - 1 -piperidine carboxylate and the 4' -fluoro [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxylic acid .

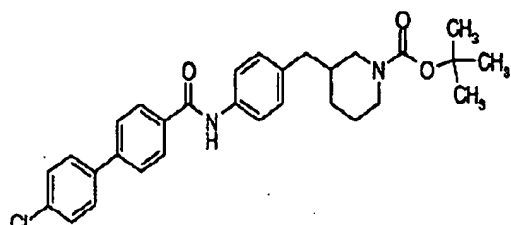
元素分析値	C ₃₀ H ₃₃ FN ₂ O ₃ ·0.5H ₂ O として			
elemental analysis values	C ₃₀ H ₃₃ FN ₂ O ₃ ·0.5H ₂ O doing			
計算値 : C,	72.41; H,	6.89; N,	5.63.	
calculated value : C,	72.41 ; H,	6.89 ; N,	5.63 .	
実験値 : C,	72.30; H,	7.07; N,	5.60.	
experimental value : C,	72.30 ; H,	7.07 ; N,	5.60 .	

融点: 138	141 °C			
melting point : 138	141 *			

【0211】

参考例 82

tert-ブチル 3-[4-[[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート



【化 150】

【0211】

Reference Example 82

t-butyl 3-[4-[[4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl)carbonyl]amino]benzyl]-1-piperidine carboxylate

[Chemical Formula 150]

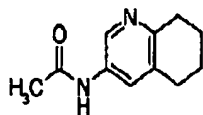
参考例 80 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレートと 4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 t-butyl 3- which is acquired with Reference Example 80 (4-amino benzyl)-1-piperidine carboxylate and the 4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid.

元素分析値	C ₃₀ H ₃₃ CIN ₂ O ₃ ・0.5H ₂ O として							
elemental analysis values	C ₃₀ H ₃₃ CIN ₂ O ₃ ・0.5H ₂ O として							
計算値:C,	70.09; H, 6.67; N, 5.45.							
calculated value :C,	70.09 ; H, 6.67; N, 5.45.							
実験値:C,	70.29; H, 6.50; N, 5.38.							
experimental value :C,	70.29 ; H, 6.50; N, 5.38.							
融点: 173-176 °C 参考例 83								
melting point : 173-176 °C 参考例 83								
N-(5,6,7,8	テトラヒドロ-3-キノリニル							ド
5, 6, 7 and 8-N-	tetrahydro -3- quinoliny]							[do]

【化 151】

[Chemical Formula 151]



1) 1-メチル-2-ピリドン (20.7g, 190mmol) の濃硫酸溶液 (200ml) に、発煙硝酸 (100ml) を 100 deg C で滴下した後、16 時間撹拌した。

反応液を氷に注ぎ、生じた沈殿物を集め、水洗することにより 1-メチル-3,5-ジニトロ-2(1H)-ピリジノン (3.0g) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 3.68 (3H, s), 9.01 (1H, d, J=3.0 Hz), 9.61 (1H, d, J=3.0 Hz).

2) 1)で得られた 1-メチル-3,5-ジニトロ-2(1H)-ピリジノン (3.00g, 15.1mmol) と 1-モルホリノ-1-シクロヘキセン (3.88ml, 22.6mmol) の 1 規定メタノール性アンモニア溶液 (300ml) を 70 deg C で 3 時間撹拌した。

溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、メタノール-水(1:4)から 3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (2.42g) を粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.87 (4H, m), 2.90 (4H, m), 8.15 (1H, s), 9.16 (1H, s).

3) 2)で得られた 3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (2.41g, 13.5mmol) のメタノール溶液 (68ml) に 10% パラジウム-炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下で 16 時間撹拌した。

触媒をろ去した後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をピリジン (35ml) に溶かし、無水酢酸 (1.91ml, 20.3mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。

反応終了後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣にジイソプロピルエーテル n-ヘキサン (1:8)を加え、表題化合物 (2.48g) を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.80-1.87 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.77 (2H, m), 2.87 (2H, m), 7.72 (1H, br), 7.94 (1H, s), 8.24 (1H, s).

【0212】

参考例 84

N-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド

1) 1-methyl-2-pyrrolidone to concentrated sulfuric acid solution (200 ml) of (20.7 g, 190mmol), after dripping fuming nitric acid (100 ml) with 100 deg C, 16 hours it agitated.

reaction mixture was poured to ice, precipitate which it occurs was gathered, 1-methyl-3,5-di nitro-2 (1 H) -pyrrolidinone (3.0 g) was acquired by water wash doing.

¹H nmr (DMSO -d₆); de: 3.68 (3 H, s), 9.01 (1 H, d, J=3.0 Hz), 9.61 (1 H, d, J=3.0 Hz).

2) 1) So 1-methyl-3,5-di nitro-2 where it acquires (1 H) -pyrrolidinone (3.00 g, 15.1mmol) with 1-morpholino-1-cyclohexene 1 normal methanolic ammonia solution (300 ml) of (3.88 ml, 22.6mmol) 3 hours was agitated with 70 deg C.

After under vacuum removing solvent, refining residue which is acquired with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate), 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinoline it acquired (2.42 g) from methanol-water (1:4) as powder.

¹H nmr (DMSO -d₆); de: 1.87 (4 H, m), 2.90 (4 H, m), 8.15 (1 H, s), 9.16 (1 H, s).

3) 2) So 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinoline where it acquires to methanol solution (68 ml) of (2.41 g, 13.5mmol) 16 hours it agitated under hydrogen atmosphere including 10% palladium-carbon (200 mg).

removal by filtration after doing catalyst, solvent under vacuum was removed.

It melted residue which it acquires in pyridine (35 ml), 1 hour it agitated with room temperature including acetic anhydride (1.91 ml, 20.3mmol).

It acquired title compound (2.48 g) in residue which is acquired after the reaction termination, after under vacuum removing solvent, including diisopropyl ether n-hexane (1:8), as colorless powder.

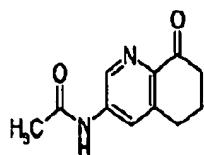
¹H nmr (CDCl₃); de: 1.80 - 1.87 (4 H, m), 2.18 (3 H, s), 2.77 (2 H, m), 2.87 (2 H, m), 7.72 (1 H, br), 7.94 (1 H, s), 8.24 (1 H, s).

【0212】

Reference Example 84

N-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-3-quinolinyl) acetamide

【化 152】



[Chemical Formula 152]

1) 参考例 83 で得られた N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (2.46g, 12.9mmol) のクロロホルム溶液 (65ml) に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (3.83g, 15.5mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルにより粉末として N-(1-オキシド-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (2.00g) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.64 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.66 (4H, m), 7.13 (1H, s), 8.56 (1H, s), 10.12 (1H, s).

2) 1)で得られた N-(1-オキシド-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (1.99g, 9.65mmol) に無水酢酸 (30ml) を加え、80 deg C で 3 時間攪拌した。

反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:酢酸エチル) により精製した。

得られた油状物をメタノール (110ml) に溶かし、氷冷下で 1 規定水酸化ナトリウム (21.5ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

溶媒を減圧下に留去し、クロロホルムを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:酢酸エチル:メタノール=5:1) により精製して、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルから N-(8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (1.08g) を粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.24 (1H, m), 2.82 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.49 (1H, br), 7.92 (1H, s), 8.30 (1H, s).

3) 2)で得られた N-(8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (1.06g, 5.14mmol) のクロロホルム (26ml) 溶液に二酸化マンガン (4.47g, 51.4mmol) を加え、室温で一日間攪拌した。

1) To chloroform solution (65 ml) of N-(5, 6, 7 and 8-tetrahydro-3-quinoliny)l) acetamide (2.46 g, 12.9mmol) which is acquired with Reference Example 83, 16 hours it agitated with room temperature including under ice cooling, m-chloro perbenzoic acid (3.83 g, 15.5mmol).

N-(1-oxide-5, 6, 7, 8-tetrahydro-3-quinoliny)l) acetamide (2.00 g) was acquired after under vacuum removing the solvent, with ethylacetate as powder.

¹H nmr (DMSO-d₆); δ: 1.64 (2 H, m), 1.75 (2 H, m), 2.04 (3 H, s), 2.66 (4 H, m), 7.13 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 10.12 (1 H, s).

2) 1) So to N-(1-oxide-5, 6, 7, 8-tetrahydro-3-quinoliny)l) acetamide (1.99 g, 9.65mmol) which is acquired 3 hours itagitated with 80 deg C including acetic anhydride (30 ml).

After cooling reaction mixture to room temperature, solvent under vacuum was removed, residue which is acquired was refined with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate).

It melted oil which it acquires in methanol (110 ml), with under ice cooling 1 hour it agitated with room temperature including 1 normal sodium hydroxide (21.5 ml).

It removed solvent under vacuum, it washed with aqueous potassium carbonate solution and the saturated saline including chloroform, after drying, under vacuum removed the solvent with anhydrous sodium sulfate.

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate: methanol =5:1), it acquired N-(8-hydroxy-5, 6, 7, 8-tetrahydro-3-quinoliny)l) acetamide (1.08 g) from ethylacetate and diisopropyl ether as powder.

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.79 (2 H, m), 1.96 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.24 (1 H, m), 2.82 (2 H, m), 4.69 (1 H, m), 7.49 (1 H, br), 7.92 (1 H, s), 8.30 (1 H, s).

3) 2) So to chloroform (26 ml) solution of N-(8-hydroxy-5, 6, 7, 8-tetrahydro-3-quinoliny)l) acetamide (1.06 g, 5.14mmol) which is acquired one day it agitated with room temperature including manganese dioxide (4.47 g, 51.4mmol).

反応終了後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。

得られた残渣にジイソプロピルエーテルとヘキサンを加え、表題化合物 (858mg) を無色粉末として得た。

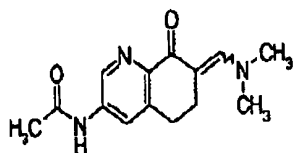
^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.20 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.77 (2H, m), 3.03 (2H, m), 8.10 (1H, br), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, s).

【0213】

参考例 85

N-[7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル]アセトアミド

【化 153】



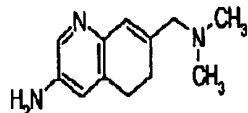
参考例 84 で得られた N-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミドを用いて、参考例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 2.78 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.10 (6H, s), 7.55 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.56 (1H, s).

参考例 86

N-[(3-アミノ-5,6-ジヒドロ-7-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン

【化 154】



実施例 85 で得られた N-[7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 41 の 2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.23 (6H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.78 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 3.59 (2H, br), 6.43 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

After reaction termination, insoluble matter removal by filtration was done, filtrate under the vacuum was concentrated.

In residue which it acquires including diisopropyl ether and hexane, itacquired title compound (858 mg) as colorless powder.

^1H nmr (CDCl_3); δ : 2.20 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.77 (2 H, m), 3.03 (2 H, m), 8.10 (1 H, br), 8.39 (1 H, s), 8.42 (1 H, s).

[0213]

Reference Example 85

N- [7 - [(dimethylamino) methylidene] - 8 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro -3- quinoliny] acetamide

[Chemical Formula 153]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Reference Example 47 making use of N- (8 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro -3- quinoliny) acetamide which is acquired with the Reference Example 84.

^1H nmr (CDCl_3); δ : 2.09 (3 H, s), 2.78 (2 H, m), 2.85 (2 H, m), 3.10 (6 H, s), 7.55 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 8.56 (1 H, s).

Reference Example 86

N- [(3 -amino -5, 6-dihydro -7-quinoliny) methyl] -N, N-dimethyl amine

[Chemical Formula 154]

title compound was acquired by operating in same way making use of the N- [7 - [(dimethylamino) methylidene] - 8 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro -3- quinoliny] acetamide which is acquired with Working Example 85, Working Example 41 2) with.

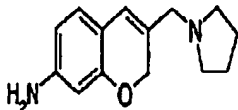
^1H nmr (CDCl_3); δ : 2.23 (6 H, s), 2.33 (2 H, t, $J=8.1$ Hz), 2.78 (2 H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2 H, s), 3.59 (2 H, br), 6.43 (1 H, s), 6.74 (1 H, d, $J=2.5$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J=2.5$ Hz).

【0214】

参考例 87

3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミン

【化 155】



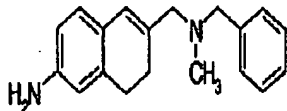
7-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-4-オンを用いて、実施例 41 の 1)、参考例 52、および実施例 41 の 2)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.77-1.79 (4H, m), 2.45-2.47 (4H, m), 3.11 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.14-6.21 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 7.8 Hz).

参考例 88

6-[(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 156】



実施例 41 の 1)で得た 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

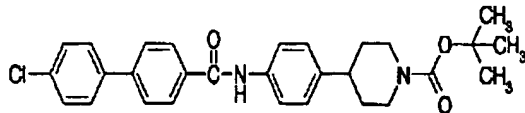
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.17 (3H, s), 2.35 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.73 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.04 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.58 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.44 - 6.46 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.03-7.45 (5H, m).

【0215】

参考例 89

4'-クロロ-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 157】



【0214】

Reference Example 87

3 - (1 -pyrrolidiny l methyl) - 2 H-chromene -7-amine

[Chemical Formula 155]

Making use of 7 -acetyl amino -3, 4- dihydro chromene -4-on , 1), Reference Example 52, and Working Example 41 of Working Example 41 2)with by sequential doing similar operation, it acquired title compound as oil .

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 1.77 - 1.79 (4 H, m), 2.45 - 2.47 (4 H, m), 3.11 (2 H, s), 3.66 (2 H, s), 4.74(2 H, s), 6.14 - 6.21 (3 H, m), 6.75 (1 H, d, J = 7.8 Hz).

Reference Example 88

6 - [(N- benzyl -N- methyl amino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine

[Chemical Formula 156]

By doing operation of being similar to Reference Example 52 Working Example 41 1) with 6 -acetamide -2- where it acquires (N, N- dimethyl amino methylidene) - making use of 1 -tetralone , it acquired title compound as oil .

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 2.17 (3 H, s), 2.35 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.73 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 3.04 (2 H, s), 3.48 (2 H, s), 3.58 (2 H, s), 6.29 (1 H, s), 6.44 - 6.46 (2 H, m), 6.82 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.03 - 7.45 (5 H, m).

【0215】

Reference Example 89

4' -chloro -N- [4 - (4 -bipyridiny l) phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 157]

tert-ブチル 4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレート 1.7g のエタノール 30ml 溶液を、10%パラジウム炭素 0.2g を触媒として、常温常圧で接触水素添加した。

触媒をろ去後、ろ液を濃縮して、tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレートを粘ちゅうな油状物として得た。

得られた油状物と、4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 1.43g を用いて、実施例 1 と同様な操作を行うことにより、表題化合物 2.2g を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃+ DMSO-d₆) δ : 1.05-1.32 (11H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 2.20-2.50 (3H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 6.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20-7.36 (6H, m), 7.69 (2H, d, J=8.1Hz), 9.44 (1H, s).

t-butyl 4-(4-nitrophenyl)-1-piperidine carboxylate 1.7g ethanol 30ml solution, with 10% palladium-carbon 0.2g as catalyst, the contact hydrogenation it did with ambient temperature ambient pressure.

catalyst after removal by filtration, concentrating filtrate, t-butyl 4-(4-amino phenyl)-1-piperidine carboxylate viscous *** as oil.

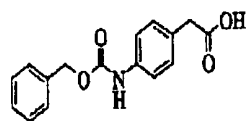
By doing operation of being similar to Working Example 1 oil and the 4' which it acquires -chloro [1, 1'-biphenyl] - making use of 4-carboxylic acid 1.43g, it acquired title compound 2.2g as colorless crystal.

¹H-nmr (CDCl₃+ DMSO-d₆) δ: 1.05 - 1.32 (11 H, m), 1.38 - 1.50 (2 H, m), 2.20 - 2.50 (3 H, m), 3.75 - 3.90 (2 H, m), 6.81 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.20 - 7.36 (6 H, m), 7.69 (2 H, d, J=8.1Hz), 9.44 (1 H, s).

融点: 232-233 °C		(結晶化溶媒: 酢酸エチル)			
melting point : 232-233 *		(crystallization solvent : ethylacetate)			
参考例90					
Reference Example 90					

ル]酢酸

jp11]acetic acid



【化 158】

[Chemical Formula 158]

4-アミノフェニル酢酸(10 g)の酢酸エチル(100 ml)懸濁液に、飽和重曹水(100 ml)を加え、さらに、氷冷下でベンジルオキシカルボニルクロライド(12.3 ml)滴下した。

1 時間攪拌後、反応液に塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物(17.3 g)を得た。

融点:148-149 deg C.

【0216】

参考例 91

4-amino phenylacetic acid in ethylacetate (100 ml) suspension of (10 g), furthermore, benzyloxycarbonyl chloride (12.3 ml) itdripped with under ice cooling including sodium bicarbonate-saturated water (100 ml).

1 hour agitation later, in reaction mixture it made acidity including the hydrochloric acid, extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying, concentrated.

residue recrystallization was done from ethylacetate -hexane, title compound (17.3 g) wasacquired.

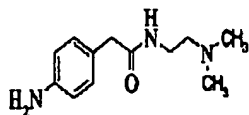
melting point :148-149 deg C.

[0216]

Reference Example 91

2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド

【化 159】



ベンジル 4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニルカルバメート (10 g) のメタノール (140 ml) 溶液に、Pd-C (1 g) を加え水素雰囲気下で 1 時間撹拌した。

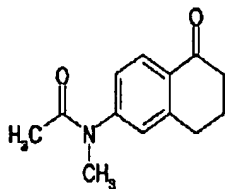
Pd-C を除去し、ろ液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:1) で精製し、標題化合物 (6.63 g) を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.16 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.30-2.36 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.23-3.32 (2H, dd, J=11.4, 6.2 Hz), 3.44 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.63-6.67 (2H, m), 7.00-7.07 (2H, m).

参考例 92

N-メチル-N-(5-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド

【化 160】



6-アセトアミド-1-テトラロン (10.0 g, 49.2 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (油性、3.0 g) を加え窒素雰囲気下 2 時間加熱還流した。

放冷後、ヨウ化メチル (30 ml) を加え、窒素雰囲気下 2 時間加熱還流した。

反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて抽出した。

酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=33:67~50:50) にて精製した。

減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、標題化合物 (4.3 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96 (3H, brs), 2.18 (2H,

2-(4-amino phenyl)-N-[2-(dimethylamino)ethyl]acetamide

【Chemical Formula 159】

In methanol (140 ml) solution of benzyl 4-[2-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-2-oxoethyl]phenyl carbamate (10 g), 1 hour it agitated under hydrogen atmosphere including Pd-C (1 g).

It removed Pd-C, concentrated filtrate, refined residue with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate:hexane=1:1), it acquired title compound (6.63 g) as oil.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.16 (6 H, s), 2.05 (3 H, s), 2.30 - 2.36 (2 H, t, J=6.2 Hz), 3.23 - 3.32 (2 H, dd, J=11.4, 6.2 Hz), 3.44 (2 H, s), 6.00 (1 H, s), 6.63 - 6.67 (2 H, m), 7.00 - 7.07 (2 H, m).

Reference Example 92

N-methyl-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)acetamide

【Chemical Formula 160】

6-acetamide-1-tetralone it melted (10.0 g, 49.2 mmol) in tetrahydrofuran (100 ml), 2 hours heating and refluxing under nitrogen atmosphere it did including sodium hydride (oily, 3.0 g).

After cooling, including methyl iodide (30 ml), 2 hours heating and refluxing under nitrogen atmosphere it did.

It concentrated reaction mixture, it extracted in residue including the ethylacetate, water.

ethyl acetate layer was concentrated, residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate:n-hexane=33:67~50:50).

It concentrated under vacuum, recrystallization did residue with the ethylacetate-diisopropyl ether, acquired title compound (4.3 g).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.96 (3 H,

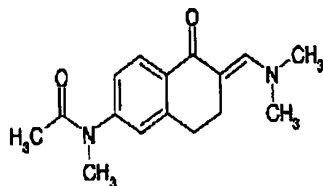
m), 2.69 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.99 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.29 (3H, s), 7.01-7.15 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.1 Hz).

【0217】

参考例 93

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド

【化 161】



参考例 92 で得た N-メチル-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド(4.3 g, 19.8 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下で 15 時間加熱還流した。

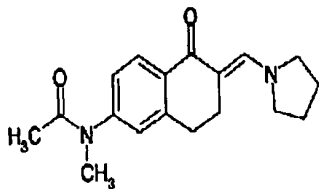
反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物(3.9 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.93 (3H, brs), 2.84 (2H, dd, J=7.5, 5.6 Hz), 2.95 (2H, dd, J=7.5, 5.6 Hz), 3.16 (6H, s), 3.28 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.1 Hz).

参考例 94

N-メチル-N-[5-オキソ-6-[1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化 162】



参考例 93 で得た N-{6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}-N-メチルアセトアミド (5.7 g, 20.9 mmol) をピロリジン (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下で 3.5 時間加熱還流した。

brs), 2.18 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.99 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.29 (3H, s), 7.01-7.15 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.1 Hz).

【0217】

Reference Example 93

N-[6-[(dimethylamino)methylidene]-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl]-N-methylacetamide

[Chemical Formula 161]

It melted N-methyl-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)acetamide (4.3 g, 19.8 mmol) which is acquired with Reference Example 92 in N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (50 ml), 15 hour heating and refluxing did under nitrogen atmosphere.

reaction mixture was concentrated, residue was washed with ethylacetate-diisopropyl ether, the title compound (3.9 g) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.93 (3H, brs), 2.84 (2H, dd, J=7.5, 5.6 Hz), 2.95 (2H, dd, J=7.5, 5.6 Hz), 3.16 (6H, s), 3.28 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.1 Hz).

Reference Example 94

N-methyl-N-[5-oxo-6-[1-pyrrolidinylmethylidene]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl]acetamide

[Chemical Formula 162]

N- which is acquired with Reference Example 93 {6-[(dimethylamino)methylidene]-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl}-N-methylacetamide it melted (5.7 g, 20.9 mmol) in pyrrolidine (50 ml), 3.5 hours heating and refluxing did under nitrogen atmosphere.

その後、反応液に酢酸エチル、水を加えて抽出した。

酢酸エチル層を濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物(4.0 g、収率 64%)を得た。

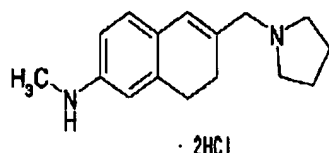
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.94 (7H, m), 2.84 (2H, dd, J=7.0, 5.6 Hz), 2.97 (2H, dd, J=7.0, 5.6 Hz), 3.28 (3H, s), 3.63 (4H, m), 6.98 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.1 Hz).

[0218]

参考例 95

N-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩

【化 163】



参考例 94 で得た N-メチル-N-[5-オキソ-6-[1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (4.0 g, 13.4 mmol) をメタノール-酢酸(10:1, 220 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50%含水、0.4g)を加え氷冷した。

水素雰囲気下で撹拌を始め、徐々に室温に戻しながら 2 日間撹拌した。

触媒をろ去し、減圧下で濃縮後酢酸エチルに溶解した。

1N 塩酸で抽出し、4N 水酸化ナトリウム溶液で塩基性とした後、酢酸エチルにて抽出した。

減圧下で濃縮後、テトラヒドロフラン(100ml)、5N 塩酸(100ml)に溶解し、13 時間加熱還流した。

反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸ナトリウム水を加えて抽出した。

酢酸エチル層を濃縮し、得られた油状物に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液を加え濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物 (2.8g 収率 66%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.81 (5H, m), 3.01 (2H, brd), 3.44 (2H,

After that, it extracted in reaction mixture including ethylacetate, water.

ethyl acetate layer was concentrated, residue recrystallization was done with the ethylacetate-diisopropyl ether, title compound (4.0 g, yield 64%) was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.94 (7 H, m), 2.84 (2 H, dd, J=7.0, 5.6 Hz), 2.97 (2 H, dd, J=7.0, 5.6 Hz), 3.28 (3 H, s), 3.63 (4 H, m), 6.98 (1 H, s), 7.10 (1 H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, J=8.1 Hz).

[0218]

Reference Example 95

N- methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine dihydrochloride

[Chemical Formula 163]

It melted N- methyl -N- [5 -oxo -6- [1 -pyrrolidinyl methylidene] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] acetamide (4.0 g, 13.4 mmol) which is acquired with Reference Example 94 in methanol -acetic acid (10: 1, 220 ml), ice cooling it did including 10% palladium-carbon (50% containing water, 0.4g).

After agitating under hydrogen atmosphere, while resetting to room temperature gradually, 2 day it agitated.

removal by filtration it did catalyst, after concentrating melted in ethylacetate under vacuum.

It extracted with 1 Nhydrochloric acid, after making basic with 4 Nsodium hydroxide solution, it extracted with ethylacetate.

After concentrating, tetrahydrofuran (100 ml), it melted in 5 Nhydrochloric acid (100 ml) under the vacuum, 13 hour heating and refluxing did.

It concentrated reaction mixture, it extracted in residue including the ethylacetate, saturated sodium carbonate water.

It concentrated ethyl acetate layer, it concentrated in oil which isacquired including 4 Nhydrogen chloride -ethylacetate solution, recrystallization did residue with methanol -ethylacetate, acquired title compound (2.8 g yield 66%).

¹H-nmr (DMSO -d₆); δ: 1.98 (4 H, m), 2.45 (4 H, m), 2.81 (5 H, m), 3.01 (2 H, brd), 3.44 (2

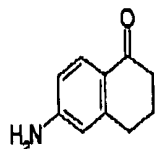
brd), 3.86 (2H, d, J=5.0 Hz), 7.02-7.10 (3H, m), 10.89(1H, brs).

【0219】

参考例 96

6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン

【化 164】



6-アセトアミド-1-テトラロン(20.0 g, 98.4 mmol)に濃塩酸(250 ml)を加え、100 deg C で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

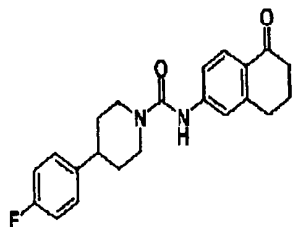
残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (14.5 g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.07 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.83 (2H, m), 4.10 (2H, br), 6.42 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz).

参考例 97

4-(4-フルオロフェニル)-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 165】



参考例 96 で得られた 6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン(9.92 g, 61.5 mmol)のテトラヒドロフラン(300 ml)溶液にピリジン(9.95 ml, 123 mmol)とクロロギ酸 4-ニトロフェニル(12.4 g, 61.5 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

H, brd), 3.86 (2 H, d, J=5.0 Hz), 7.02 - 7.10 (3 H, m), 10.89 (1 H, brs).

[0219]

Reference Example 96

6-amino -3, 4- dihydro -1 (2 H) -naphthalenone

[Chemical Formula 164]

6 -acetamide -1- tetralone in (20.0 g, 98.4 mmol) 1 hour after agitating, solvent under vacuum was removed with 100 deg C including concentrated hydrochloric acid (250 ml).

In residue you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

title compound (14.5 g) was acquired residue by making powder with ethylacetate and isopropyl ether .

¹H nmr (CDCl₃); δ: 2.07 (2 H, m), 2.57 (2 H, m), 2.83 (2 H, m), 4.10 (2 H, br), 6.42 (1 H, d, J=2.2 Hz), 6.53 (1 H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.89 (1 H, d, J=8.4 Hz).

Reference Example 97

4 - (4 -fluorophenyl) -N- (5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro -2-naphthalenyl) - 1 -piperidine carboxamide

[Chemical Formula 165]

6-amino -3, 4- dihydro -1 where it acquires with Reference Example 96 (2 H) -naphthalenone in tetrahydrofuran (300 ml) solution of (9.92 g, 61.5 mmol) 3 hours after agitating, solvent under vacuum was removed with room temperature pyridine (9.95 ml , 123 mmol) with including chloro formic acid 4- nitrophenyl (12.4 g, 61.5 mmol).

残渣に1規定塩酸を加えて粉末とし、エタノールで洗浄した。

得られた 4-ニトロフェニル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニルカルバメート(2.20 g, 6.74 mmol)と 4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(1.60 g, 7.42 mmol)のジメチルスルホキシド(33 ml)溶液に4規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)により精製し、イソプロピルエーテルとヘキサンで粉末とすることにより表題化合物(1.89 g)を得た。

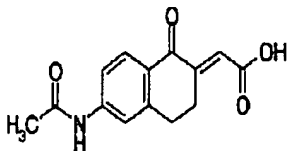
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.72 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.72 (1H, m), 2.93 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.23 (2H, m), 6.67 (1H, s), 7.00 (2H, m), 7.12 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0220】

参考例 98

[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-ナフタレニリデン]酢酸

【化 166】



6-アセトアミド-1-テトラロン(5.00 g, 24.6 mmol)とグリオキシル酸(9.05 g, 98.5 mmol)の水溶液(60 ml)に氷冷下で0.5規定水酸化ナトリウム水溶液(190 ml)を加え、60 deg Cで16時間攪拌した。

放冷後、反応液に濃塩酸を加え、析出した結晶を集め、水洗することにより表題化合物(3.73 g)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.95 (2H, m), 3.28 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=8.7Hz), 7.67 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.7Hz), 10.32 (1H, s), 12.89 (1H, br).

参考例 99

It made powder in residue including 1 normal hydrochloric acid, washed with the ethanol.

4-nitrophenyl -5-oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro -2- naphthalenyl carbamate where it acquires (2.20 g, 6.74 mmol) with 4 - to dimethyl sulfoxide (33 ml) solution of (4 -fluorophenyl) piperidine acetate (1.60 g, 7.42 mmol) 1 hour it agitated with room temperature including 4 rule sodium hydroxide water solution.

In reaction mixture you washed with 1 normal hydrochloric acid, sodium bicarbonate water solution and saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate.

residue which it acquires was refined with column chromatography (developing solvent; ethylacetate) of the alumina B, title compound (1.89 g) was acquired by making powder with isopropyl ether and hexane.

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.72 (2 H, m), 1.92 (2 H, m), 2.11 (2 H, m), 2.61 (2 H, m), 2.72 (1 H, m), 2.93 (2 H, m), 3.01 (2 H, m), 4.23 (2 H, m), 6.67 (1 H, s), 7.00 (2 H, m), 7.12 (3 H, m), 7.61 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J=8.4 Hz).

【0220】

Reference Example 98

[6 - (acetyl amino) - 1 - oxo - 3, 4 - dihydro - 2 (1 H) - [nafutareniriden]] acetic acid

[Chemical Formula 166]

6 - acetamide - 1 - tetralone (5.00 g, 24.6 mmol) with to aqueous solution (60 ml) of glyoxylic acid (9.05 g, 98.5 mmol) with under ice cooling 16 hours it agitated with 60 deg C including 0.5 rule sodium hydroxide water solution (190 ml).

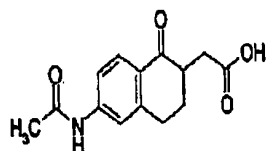
After cooling, crystal which was precipitated including concentrated hydrochloric acid, was gathered in reaction mixture, title compound (3.73 g) was acquired by water wash doing.

¹H nmr (DMSO - d₆); δ: 2.10 (3 H, s), 2.95 (2 H, m), 3.28 (2 H, m), 6.63 (1 H, s), 7.53 (1 H, d, J=8.7Hz), 7.67 (1 H, s), 7.91 (1 H, d, J=8.7Hz), 10.32 (1 H, s), 12.89 (1 H, br).

Reference Example 99

[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]酢酸

【化 167】



参考例 98 で得られた[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-ナフタレニリデン]酢酸 (3.50 g, 13.5 mmol) と亜鉛粉末 (2.1 g) の 70% 酢酸水溶液 (35 ml) を 100 deg C で 30 分間攪拌した。

放冷後、亜鉛粉末をろ過した。

ろ液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール=10:1) により精製し、酢酸エチルとイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (2.51 g) を得た。

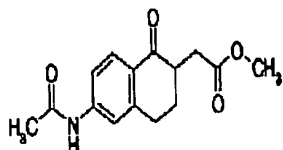
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.85-2.15 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.38 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.05 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=8.7Hz), 7.60 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.7Hz), 10.21 (1H, s), 12.09 (1H, br).

【0221】

参考例 100

メチル [6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート

【化 168】



参考例 99 で得られた[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]酢酸 (500 mg, 1.91 mmol) と炭酸カリウム (529 mg, 3.82 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) にヨウ化メチル (0.18 ml, 2.87 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。

[6 - (acetylamino) - 1 -oxo -1, 2, 3, 4- tetrahydro -2- naphthalenyl] acetic acid

[Chemical Formula 167]

[6 - (acetylamino) - 1 -oxo -3, 4- dihydro -2 (1 H) - [nafutareniriden]] acetic acid which is acquired with Reference Example 98 (3.50 g, 13.5 mmol) with 70% aqueous acetic acid solution (35 ml) of zinc powder (2.1 g) 30 minute was agitated with 100 deg C.

After cooling, zinc powder was filtered.

In filtrate you washed with saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

oil which it acquires was refined with silica gel column chromatography (developing solvent ;ethylacetate :methanol =10:1), title compound (2.51 g) was acquired by making powder with ethylacetate and isopropyl ether .

¹H nmr (CDCl₃) δ: 1.85 - 2.15 (2 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.38 (1 H, m), 2.71 (1 H, m), 2.88 (2 H, m), 3.05 (1 H, m), 7.46 (1 H, d, J=8.7Hz), 7.60 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J=8.7Hz), 10.21 (1 H, s), 12.09 (1 H, br).

[0221]

Reference Example 100

methyl [6 - (acetylamino) - 1 -oxo -1, 2, 3, 4- tetrahydro -2- naphthalenyl] acetate

[Chemical Formula 168]

[6 - (acetylamino) - 1 -oxo -1, 2, 3, 4- tetrahydro -2- naphthalenyl] acetic acid which is acquired with Reference Example 99 (500 mg , 1.91 mmol) with to dimethylformamide solution (10 ml) of potassium carbonate (529 mg , 3.82 mmol) 16 hours it agitated with room temperature including the methyl iodide (0.18 ml , 2.87 mmol).

反応液に酢酸エチルを加え、チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

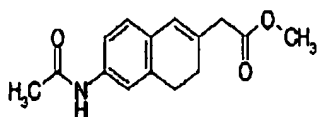
得られた油状物をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;酢酸エチル) により精製することにより表題化合物 (527 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.98 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.47 (1H, m), 3.30 (4H, m), 3.73 (3H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.50-7.80 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

参考例 101

メチル [6-(アセチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート

【化 169】



参考例 100 で得られたメチル [6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート (527 mg, 1.91 mmol) のメタノール溶液(10ml)に水素化ホウ素ナトリウム (72.4 mg, 1.91 mmol)を氷冷下に加え、1 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;酢酸エチル) により精製した。

このアルコール体(404 mg, 1.46 mmol) の酢酸溶液(7 ml)に濃硫酸(0.14 ml)を加え、40 deg C で 5 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去後、残渣に酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製することにより表題化合物 (251 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 2.32 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.21 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.30 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.19 (2H, m), 7.33 (1H, s).

In reaction mixture you washed with sodium thiosulfate aqueous solution and saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate.

title compound (527 mg) was acquired by refining oil which it acquires with column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) of alumina B.

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.98 (1 H, m), 2.20 (3 H, s), 2.23 (1 H, m), 2.47 (1 H, m), 3.30 (4 H, m), 3.73 (3 H, s), 7.21 (1 H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.50 - 7.80 (2 H, m), 7.97 (1 H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

Reference Example 101

methyl [6 - (acetylamino) - 3 and 4 -dihydro -2-naphthalenyl] acetate

[Chemical Formula 169]

1 hour it agitated to methanol solution (10 ml) of methyl [6 - (acetylamino) - 1 -oxo -1, 2, 3, 4- tetrahydro -2-naphthalenyl] acetate (527 mg, 1.91 mmol) which isacquired with Reference Example 100 sodium borohydride (72.4 mg, 1.91 mmol) in addition to under ice cooling.

In reaction mixture you washed with saturated saline including ethylacetate, afterdrying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate.

oil which it acquires was refined with column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) of the alumina B.

To acetic acid solution (7 ml) of this alcohol (404 mg, 1.46 mmol) 5 hours it agitated with 40 deg C including concentrated sulfuric acid (0.14 ml).

solvent under vacuum after removing, in residue was washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including ethylacetate, after drying, solvent under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate.

title compound (251 mg) was acquired by refining oil which it acquires with silica gel column chromatography (developing solvent ;hexane :ethylacetate =1:1).

^1H nmr (CDCl_3); δ : 2.16 (3 H, s), 2.32 (2 H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.82 (2 H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.21 (2 H, s), 3.71 (3 H, s), 6.30 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.19 (2 H, m), 7.33 (1 H, s).

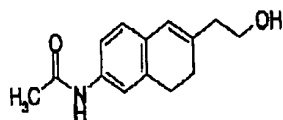
JP2002003370A

[0222]

参考例 102

N-[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

[化 170]



参考例 101 で得られたメチル [6-(アセチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート (827 mg, 3.19 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (16 ml) に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (242 mg, 6.38 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

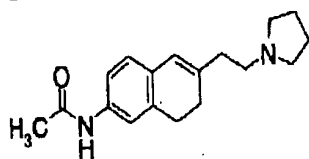
反応液に酢酸エチルを加え、1 規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、イソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (364 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.26 (2H, t, J=8.1Hz), 2.46 (2H, t, J=6.3Hz), 2.81 (2H, t, J=8.1Hz), 3.78 (2H, m), 6.28 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, br), 7.17 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35 (1H, s).

参考例 103

N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

[化 171]



参考例 102 で得られた N-[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (355 mg, 1.53 mmol) とトリエチルアミン (0.235 ml, 1.69 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (7 ml) に塩化メタンスルホン (0.131 ml, 1.69 mmol) を氷冷下で加え、30 分間攪拌した。

反応液にピロリジン (0.384 ml, 4.60 mmol) を加え、60 deg C で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残渣に酢酸エチルを加え、1 規定塩酸で抽出した後、炭酸カリウムを加え塩基性にして酢酸エ

[0222]

Reference Example 102

N-[6-(2-hydroxyethyl)-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] acetamide

[Chemical Formula 170]

To tetrahydrofuran solution (16 ml) of methyl [6-(acetylamino)-3 and 4-dihydro-2-naphthalenyl] acetate (827 mg, 3.19 mmol) which is acquired with the Reference Example 101 with under ice cooling 1 hour it agitated with room temperature including the lithium aluminum hydride (242 mg, 6.38 mmol).

In reaction mixture you washed with 1 normal hydrochloric acid and saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate, you acquired title compound (364 mg) by making powder with isopropyl ether.

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.43 (1 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.26 (2 H, t, J=8.1Hz), 2.46 (2 H, t, J=6.3Hz), 2.81 (2 H, t, J=8.1Hz), 3.78 (2 H, m), 6.28 (1 H, s), 6.94 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1 H, br), 7.17 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.35 (1 H, s).

Reference Example 103

N-[6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] acetamide

[Chemical Formula 171]

N-[6-(2-hydroxyethyl)-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] acetamide which is acquired with Reference Example 102 (355 mg, 1.53 mmol) with it added chloride methane sulfonyl (0.131 ml, 1.69 mmol) to dimethylformamide solution (7 ml) of triethylamine (0.235 ml, 1.69 mmol) with under ice cooling, 30 minute agitated.

In reaction mixture 4 hours after agitating, solvent under vacuum was removed with 60 deg C including pyrrolidine (0.384 ml, 4.60 mmol).

Including potassium carbonate in residue it extracted with ethylacetate to the basic after extracting with 1 normal

テルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製して、表題化合物（294 mg）を得た。

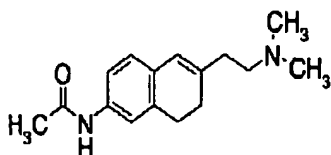
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.25 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.55 (4H, m), 2.62 (2H, m), 2.78 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32 (2H, m).

[0223]

参考例 104

N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

[化 172]



参考例 102 で得られた N-[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (102 mg, 0.426 mmol) とトリエチルアミン (0.0652 ml, 0.469 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) に塩化メタンスルホニル (0.0393 ml, 0.469 mmol) を氷冷下で加え、30 分間攪拌した。

反応液に 2 規定ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.64 ml) を加え、60 deg C で 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残渣に酢酸エチルを加え、1 規定塩酸で抽出した後、炭酸カリウムを加え塩基性にして酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製して、表題化合物 (57.5 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.36 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.78 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.76 (1H, br).

hydrochloric acid including ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), it acquired title compound (294 mg).

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.79 (4 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.25 (2 H, m), 2.41 (2 H, m), 2.55 (4 H, m), 2.62 (2 H, m), 2.78 (2 H, m), 6.20 (1 H, s), 6.91 (1 H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.18 (1 H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.32 (2 H, m).

[0223]

Reference Example 104

N- [6 - [2 - (dimethylamino) ethyl] - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalenyl] acetamide

[Chemical Formula 172]

N- [6 - (2 -hydroxyethyl) - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalenyl] acetamide which is acquired with Reference Example 102 (102 mg , 0.426 mmol) with it added chloride methane sulfonyl (0.0393 ml , 0.469 mmol) to dimethylformamide solution (2 ml) of triethylamine (0.0652 ml , 0.469 mmol) with under ice cooling , 30 minute agitated.

In reaction mixture 5 hours after agitating, solvent under vacuum was removed with 60 deg C including tetrahydrofuran solution (0.64 ml) of 2 normal dimethyl amine .

Including potassium carbonate in residue it extracted with ethylacetate to the basic after extracting with 1 normal hydrochloric acid including ethylacetate .

extracted liquid was washed with saturated saline , after drying, solvent under the vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), it acquired title compound (57.5 mg).

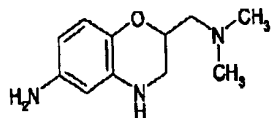
^1H nmr (CDCl_3); δ : 2.15 (3 H, s), 2.24 (2 H, m), 2.29 (6 H, s), 2.36 (2 H, m), 2.48 (2 H, m), 2.78 (2 H, m), 6.20 (1 H, s), 6.90 (1 H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.20 (1 H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35 (1 H, s), 7.76 (1 H, br).

[0224]

参考例 105

6-アミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1,4-ベンゾオキサジン

【化 173】



1) 文献既知の方法(ジャーナル オブ ヘテロサイクリックケミストリー19(5) p1189 (1982))により得られた 2-エトキシカルボニル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン 7.20g (0.029 mol)をメタノール 50 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1.08 g (0.029 mol)を加えて 2 時間攪拌した。

反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。

有機層を水洗後、濃縮し、残留物に酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5 の混液を加えて晶出し、晶出物をろ取して、2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン (3.10 g) を赤色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96 (1H, m), 3.34-3.49 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.09 (1H, brs), 4.30-4.40 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.8, 8.6 Hz).

2) 1)で得られた 2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン 1.00g (4.76 mmol)、トリエチルアミン 708 mg (7.00 mmol)を DMF 30 ml に溶解し、メタンスルホニルクロリド 545 mg (4.76 mmol)を加えて、30 分間攪拌した。

50%ジメチルアミン水溶液 3 ml を加え、70 deg C で 4 時間攪拌後、酢酸エチル、水を加えて抽出した。

有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(40:60)で溶出し、2-(ジメチルアミノ)メチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン (790 mg)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33 (6H, s), 2.47-2.67 (2H, m), 3.19-3.25 (1H, m), 3.46-3.52 (1H, m), 4.09 (1H, brs), 4.30-4.35 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.9Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz).

[0224]

Reference Example 105

6-amino-2-(dimethylamino)methyl-1,4-benzoxazine

[Chemical Formula 173]

2-ethoxy carbonyl-6-nitro-1,4-benzoxazine 7.20g where it acquires with journal of heterocyclic chemistry 19 (5) p1189 (1982) it melted (0.029 mol) in methanol 50 ml, 2 hours it agitated including sodium borohydride 1.08 g (0.029 mol). 1) literature known method

It concentrated reaction mixture, it extracted in residue including the ethylacetate, sodium bicarbonate water solution.

After water wash, it concentrated organic layer, crystallization it did in the residue including mixed solution of ethylacetate :n-hexane =1:5, filtered crystallized matter, 2-hydroxymethyl-6-nitro-1,4-benzoxazine it acquired (3.10 g) as red color powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.96 (1 H, m), 3.34 - 3.49 (2 H, m), 3.80 - 3.90 (2 H, m), 4.09 (1 H, brs), 4.30 - 4.40 (1 H, m), 6.86 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.50 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.59 (1 H, dd, J=2.8, 8.6 Hz).

2) 1) So 2-hydroxymethyl-6-nitro-1,4-benzoxazine 1.00g where it acquires (4.76 mmol), it melted triethylamine 708 mg (7.00 mmol) in DMF 30 ml, 30 minute it agitated including methane sulfonyl chloride 545 mg (4.76 mmol).

Including 50% dimethyl amine water solution 3 ml, it extracted with 70 deg C including 4 hours after stirring, ethylacetate, water.

After water wash, it concentrated organic layer, residue it attached on alumina column chromatography, liquated with ethylacetate :n-hexane (40:60), 2- it acquired (dimethylamino)methyl-6-nitro-1,4-benzoxazine (790 mg) as colorless oil.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.33 (6 H, s), 2.47 - 2.67 (2 H, m), 3.19 - 3.25 (1 H, m), 3.46 - 3.52 (1 H, m), 4.09 (1 H, brs), 4.30 - 4.35 (1 H, m), 6.86 (1 H, d, J=8.9Hz), 7.48 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.57 (1 H, dd, J=2.8, 8.9 Hz).

3) 2)で得られた 2-(ジメチルアミノ)メチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン 760 mg (3.2 mmol)をメタノール 10mlに溶解し、濃塩酸 3 ml、鉄粉 0.80 gを加えて 2 時間攪拌した。

反応液を濃縮し、残留物に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。

有機層を濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (20:80)で溶出し、表題化合物 (430 mg)を無色油状物として得た。

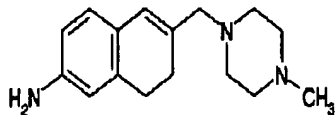
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.31 (6H, s), 2.41-2.62 (2H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, brs), 3.67 (1H, brs), 4.12-4.21 (1H, m), 5.99 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.03 (1H, dd, J=2.5, 8.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0225】

参考例 106

6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 174】



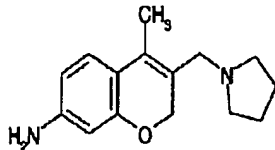
実施例 41 の 1)で得られた 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.29 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 2.72 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.03 (2H, s), 3.60 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.45-6.47 (2H, m), 6.80-6.83 (1H, m).

参考例 107

4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミン

【化 175】



1-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-1-オンを用いて、実施例 41 の 1)および参考例 69 と同様

3) 2) So 2 it acquires - it melted (dimethylamino) methyl-6-nitro-1,4-benzooxazine 760 mg (3.2 mmol) in methanol 10ml, 2 hours it agitated including concentrated hydrochloric acid 3 ml, iron decimeter 0.80 g.

It concentrated reaction mixture, it extracted in residue including 1 normal sodium hydroxide water solution, ethylacetate.

It concentrated organic layer, residue it attached on alumina column chromatography, liquated with ethylacetate:n-hexane (20:80), it acquired title compound (430 mg) as colorless oil.

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.31 (6 H, s), 2.41 - 2.62 (2 H, m), 3.12 - 3.17 (1 H, m), 3.36 - 3.41 (1 H, m), 3.30 - 3.50 (2 H, brs), 3.67 (1 H, brs), 4.12 - 4.21 (1 H, m), 5.99 (1 H, d, J=2.5 Hz), 6.03 (1 H, dd, J=2.5, 8.4 Hz), 6.65 (1 H, d, J=8.4 Hz).

【0225】

Reference Example 106

6-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalene amine

[Chemical Formula 174]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Reference Example 52 Working Example 41 1) with 6-acetamide-2- where it acquires (N,N-dimethylamino methylidene)-making use of 1-tetralone.

¹H nmr (CDCl₃);de: 2.27 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.29 (3 H, s), 2.45 (8 H, bs), 2.72 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.03 (2 H, s), 3.60 (2 H, s), 6.26 (1 H, s), 6.45 - 6.47 (2 H, m), 6.80 - 6.83 (1 H, m).

Reference Example 107

4-methyl-3-(1-pyrrolidinylmethyl)-2H-chromene-7-amine

[Chemical Formula 175]

title compound was acquired making use of 1-acetyl amino-3,4-dihydro chromene-1-on, Working Example 41 1) and by

の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

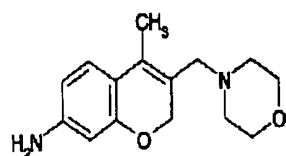
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.73-1.83 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.46-2.51 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.70 (2H, bs), 4.66 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.26 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

【0226】

参考例 108

4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-アミン

【化 176】



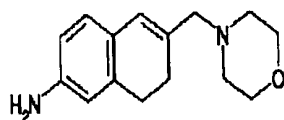
1-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-1-オンを用いて、実施例 41 の 1)および参考例 69 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, s), 2.41-2.44 (4H, m), 3.08 (2H, s), 3.66-3.69 (6H, m), 4.62 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.26 (1H, dd, $J=2.2$ Hz, 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

参考例 109

6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 177】



実施例 41 の 1)で得られた 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2.28 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.42 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 2.72 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.01 (2H, s), 3.60 (2H, brs.), 3.70 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.46 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

【0227】

the sequential doing operation of being similar to Reference Example 69.

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.73 - 1.83 (4 H, m), 1.99 (3 H, s), 2.46 - 2.51 (4 H, m), 3.22 (2 H, s), 3.70 (2 H, bs), 4.66 (2 H, s), 6.18 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 6.26 (1 H, dd, $J=2.2$ Hz, 8.1 Hz), 7.00 (1 H, d, $J=8.1$ Hz).

[0226]

Reference Example 108

4 -methyl -3- (4 -morpholinyl methyl) - 2 H-chromene -7-amine

[Chemical Formula 176]

title compound was acquired making use of 1 -acetylamino -3, 4- dihydro chromene -1- on , Working Example 41 1) and by the sequential doing operation of being similar to Reference Example 69.

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.98 (3 H, s), 2.41 - 2.44 (4 H, m), 3.08 (2 H, s), 3.66 - 3.69 (6 H, m), 4.62 (2 H, s), 6.18 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 6.26 (1 H, dd, $J=2.2$ Hz, 8.1 Hz), 7.00 (1 H, d, $J=8.1$ Hz).

Reference Example 109

6 - (4 -morpholinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine

[Chemical Formula 177]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Reference Example 52 Working Example 41 1) with 6 -acetamide -2- where it acquires (N, N- dimethylamino methylenidene) - making use of 1 -tetralone .

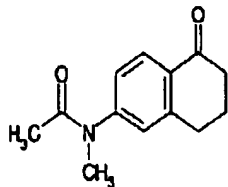
^1H -nmr (CDCl_3); δ : 2.28 (2 H, t, $J=7.8$ Hz), 2.42 (4 H, t, $J=4.4$ Hz), 2.72 (2 H, t, $J=7.8$ Hz), 3.01 (2 H, s), 3.60 (2 H, brs.), 3.70 (4 H, t, $J=4.4$ Hz), 6.26 (1 H, s), 6.46 (2 H, m), 6.82 (1 H, d, $J=8.7$ Hz).

[0227]

参考例 110

N-メチル-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド

【化 178】



6-アセトアミド-1-テトラロン (13.7g, 67.4 mmol) をテトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、水素化ナトリウム(油性)(2.40g, 101 mmol)を加え、2.5 時間加熱還流した。

放冷後、ヨウ化メチル(20 ml)を加え、40 deg C で 15 時間撹拌した。

反応液を冷水中にあげ、酢酸エチルで抽出し、1N 塩酸、1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。

酢酸エチル層を濃縮し、残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;酢酸エチル:n-ヘキサン=50:50~100:0) にて精製した。

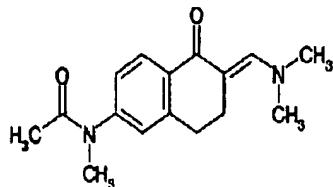
溶出液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物(8.3g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96 (3H, s), 2.19(2H, m), 2.69 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.99 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.29 (3H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz).

参考例 111

N-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド

【化 179】



参考例 110 で得た N-メチル-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド (4.3g, 19.8 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(50 ml)に溶解し、窒素雰囲気

Reference Example 110

N-methyl-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)acetamide

[Chemical Formula 178]

6-acetamide-1-tetralone it melted (13.7 g, 67.4 mmol) in tetrahydrofuran (40 ml), 2.5 hours heating and refluxing it did including sodium hydride (oily) (2.40 g, 101 mmol).

After cooling, including methyl iodide (20 ml), 15 hours it agitated with 40 deg C.

You opened reaction mixture in cold water, extracted with ethylacetate, washed with 1 N hydrochloric acid, 1 N sodium hydroxide water solution.

ethyl acetate layer was concentrated, residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate : n-hexane = 50:50~100:0).

It concentrated eluate under vacuum, recrystallization doing residue which is acquired with ethylacetate-diisopropyl ether, it acquired title compound (8.3 g).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.96 (3 H, s), 2.19 (2 H, m), 2.69 (2 H, t, J=6.2 Hz), 2.99 (2 H, t, J=5.9 Hz), 3.29 (3 H, s), 7.10 - 7.15 (2 H, m), 8.09 (1 H, d, J=8.4 Hz).

Reference Example 111

N-[6-[(E)-(dimethylamino)methylidene]-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl]-N-methylacetamide

[Chemical Formula 179]

It melted N-methyl-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)acetamide (4.3 g, 19.8 mmol) which is acquired with Reference Example 110 in N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (50 ml), under nitrogen

気下、15 時間加熱還流した。

反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて洗浄して、表題化合物(3.9g)を得た。

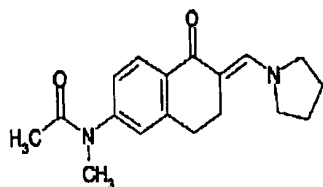
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.93 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.16 (6H, s), 3.28 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.1 Hz).

【0228】

参考例 112

N-メチル-N-[5-オキソ-6-[(E)-1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化 180】



参考例 111 で得た N-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド(5.7g, 20.9 mmol) をピロリジン(50 ml)に溶解し、窒素雰囲気下、3.5 時間加熱還流した。

反応液を冷水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。

酢酸エチル層を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物(4.0g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.93-1.96 (7H, m), 2.85 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.96 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.28 (3H, s), 3.63 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.4 Hz).

参考例 113

N-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8 ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩

【化 181】

atmosphere, 15 hour heating and refluxing did.

It concentrated reaction mixture under vacuum, washing residue which is acquired with ethylacetate-diisopropyl ether, it acquired title compound (3.9 g).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.93 (3 H, s), 2.86 (2 H, t, J=7.3 Hz), 2.95 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.16 (6 H, s), 3.28 (3 H, s), 6.99 (1 H, s), 7.09 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.75 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, J=8.1 Hz).

[0228]

Reference Example 112

N- methyl -N- [5 -oxo -6- [(E) - 1 -pyrrolidinyl methylidene] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] acetamide

[Chemical Formula 180]

N- which is acquired with Reference Example 111 [6 - [(E) - (dimethylamino) methylidene] - 5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro -2- naphthalenyl] -N- methyl acetamide it melted (5.7 g, 20.9 mmol) in pyrrolidine (50 ml), under nitrogen atmosphere , 3.5 hours heating and refluxing did.

You opened reaction mixture in cold water , extracted with ethylacetate .

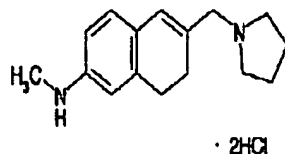
It concentrated ethyl acetate layer , recrystallization doing residue which is acquired with ethylacetate-diisopropyl ether , it acquired title compound (4.0 g).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.93 - 1.96 (7 H, m), 2.85 (2 H, t, J=6.7 Hz), 2.96 (2 H, t, J=6.7 Hz), 3.28 (3 H, s), 3.63 (4 H, m), 6.99 (1 H, s), 7.10 (1 H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 7.95 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, J=8.4 Hz).

Reference Example 113

N- methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 dihydro -2- naphthalene amine dihydrochloride

[Chemical Formula 181]



参考例 112 で得た N-メチル-N-[5-オキソ-6-[(E)-1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド(4.0g, 13.4 mmol) をメタノール-酢酸(10:1 220 ml)に溶解し、10%パラジウム-活性炭素(0.4 g)を加え、水素雰囲気下で 48 時間攪拌した。

触媒をろ去し、反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルと 1N 塩酸を加え抽出した。

水層を 4N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。

酢酸エチル層を濃縮し、得られた残渣にテトラヒドロフラン-5N 塩酸(50:50 200 ml)を加え、13 時間加熱還流した。

反応液を濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え抽出した。

酢酸エチル層に 4N 塩化水素 酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。

得られた残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物(2.8g)を得た。

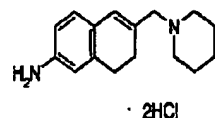
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.98 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.81 (5H, m), 3.01 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.85 (1H, s), 3.86 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.02-7.10 (3H, m), 10.90 (1H, brs.).

【0229】

参考例 114

6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 2 塩酸塩

【化 182】



参考例 41 の 1) で得られた 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.39 (1H, m), 1.80

It melted N- methyl -N- [5 -oxo -6- [(E) - 1 -pyrrolidinyl methylidene] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] acetamide (4.0 g, 13.4 mmol) which is acquired with Reference Example 112 in methanol -acetic acid (10: 1, 220 ml), 48 hours it agitated under hydrogen atmosphere including 10% palladium -activated carbon (0.4 g).

catalyst removal by filtration was done, reaction mixture after concentrating, was extracted under vacuum including ethylacetate and 1 N hydrochloric acid .

water layer after making basic with 4 N sodium hydroxide water solution , was extracted with the ethylacetate .

It concentrated ethyl acetate layer , 13 hour heating and refluxing it made residue which is acquired including tetrahydrofuran -5N hydrochloric acid (50: 50, 200 ml).

It concentrated reaction mixture , it extracted including ethylacetate and the saturated sodium carbonate aqueous solution .

In ethyl acetate layer it concentrated under vacuum including 4 N hydrogen chloride ethylacetate solution .

recrystallization doing residue which it acquires with methanol -ethylacetate , it acquired title compound (2.8 g).

¹H-nmr (DMSO -d₆); δ: 1.98 (4 H, m), 2.45 (4 H, m), 2.81 (5 H, m), 3.01 (2 H, m), 3.44 (2 H, m), 3.85 (1 H, s), 3.86 (1 H, s), 6.67 (1 H, s), 7.02 - 7.10 (3 H, m), 10.90 (1 H, brs.).

【0229】

Reference Example 114

6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine dihydrochloride

[Chemical Formula 182]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Reference Example 52 Reference Example 41 1) with 6 -acetamide -2- where it acquires (N, N -dimethylamino methylidene) - making use of 1 -tetralone .

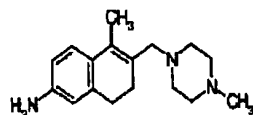
¹H-nmr (DMSO -d₆); δ: 1.39 (1

(5H, m), 2.50 (5H, m), 2.83 (4H, m), 3.35-3.38 (2H, m), 3.79 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.05-7.13 (3H, m), 10.40 (1H, brs).

参考例 115

5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化 183】



参考例 41 の 1) で得られた 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、実施例 69 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

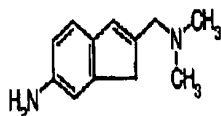
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.02 (3H, s), 2.27 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.27 (3H, s), 2.44 (8H, bs), 2.63 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.12 (2H, s), 3.61 (2H, s), 6.48-6.54 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=7.8 Hz).

【0230】

参考例 116

2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミン

【化 184】



参考例 47 で得られた N-[2-(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミドを用いて、実施例 41-2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.24 (6H, s), 3.26 (2H, s), 3.33 (2H, s), ca.3.5 (2H, br), 6.58 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz).

参考例 117

6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

【化 185】

H, m), 1.80 (5 H, m), 2.50 (5 H, m), 2.83 (4 H, m), 3.35 - 3.38 (2 H, m), 3.79 (2 H, s), 6.70 (1 H, s), 7.05 - 7.13 (3 H, m), 10.40 (1 H, brs).

Reference Example 115

5-methyl-6-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalene amine

[Chemical Formula 183]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 69 Reference Example 41 1) with 6-acetamide-2- where it acquires (N, N- dimethylamino methylidene) - making use of 1-tetralone.

¹H nmr (CDCl₃); de: 2.02 (3 H, s), 2.27 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.27 (3 H, s), 2.44 (8 H, bs), 2.63 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.12 (2 H, s), 3.61 (2 H, s), 6.48 - 6.54 (2 H, m), 7.08 (1 H, d, J=7.8 Hz).

[0230]

Reference Example 116

2-[(dimethylamino)methyl]-1H-indene-6-amine

[Chemical Formula 184]

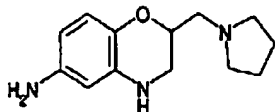
title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 41-2) making use of N-[2-(E)-(dimethylamino)methylidene]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-5-yl] acetamide which is acquired with the Reference Example 47.

¹H nmr (CDCl₃); de: 2.24 (6 H, s), 3.26 (2 H, s), 3.33 (2 H, s), ca.3.5 (2 H, br), 6.58 (2 H, m), 6.81 (1 H, s), 7.08 (1 H, d, J=8.1 Hz).

Reference Example 117

6-amino-2-pyrrolidinylmethyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzooxazine

[Chemical Formula 185]



参考例 105 の 1) で得られた 2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンとピロリジンを用いて、参考例 105 の 2) と同様にして 6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンと 4-(メチルスルホニル)-6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンの混合物を得た。

得られた混合物を用いて、参考例 105 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

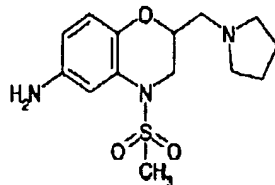
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.76-1.81 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.70 (2H, d, J=6.3Hz), 3.13-3.20 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, brs), 3.39-3.43 (1H, m), 3.66 (1H, brs), 4.11-4.21 (1H, m), 5.99 (1H, d, J=2.7Hz), 6.03 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0231】

参考例 118

6-アミノ-4-(メチルスルホニル)-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

【化 186】



参考例 117 で得られた 6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンと 4-(メチルスルホニル)-6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、参考例 105 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.80 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.73 (2H, d, J=6.0Hz), 2.95 (3H, s), 3.21-3.29 (1H, m), 2.80-3.10 (2H, brs), 4.10-4.21 (1H, m), 4.26-4.32 (1H, m), 6.43 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.7Hz).

【0232】

実施例 1

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニ

6-nitro-2-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine and 4-(methylsulfonyl)-6-nitro-2-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine mixture was acquired making use of Reference Example 105 1) with 2-hydroxymethyl-6-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine where it acquires and pyrrolidine, Reference Example 105 2) with to similar.

title compound was acquired making use of mixture which it acquires, the Reference Example 105 3) with to similar.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.76 - 1.81 (4 H, m), 2.50 - 2.70 (4 H, m), 2.70 (2 H, d, J=6.3Hz), 3.13 - 3.20 (1 H, m), 3.20 - 3.40 (2 H, brs), 3.39 - 3.43 (1 H, m), 3.66 (1 H, brs), 4.11 - 4.21 (1 H, m), 5.99 (1 H, d, J=2.7Hz), 6.03 (1 H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.64 (1 H, d, J=8.4 Hz).

【0231】

Reference Example 118

6-amino-4-(methylsulfonyl)-2-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

[Chemical Formula 186]

title compound was acquired 6-nitro-2-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine and 4 it acquires with Reference Example 117 - (methylsulfonyl)- making use of 6-nitro-2-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine, Reference Example 105 3) with to similar.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.70 - 1.80 (4 H, m), 2.50 - 2.70 (4 H, m), 2.73 (2 H, d, J=6.0Hz), 2.95 (3 H, s), 3.21 - 3.29 (1 H, m), 2.80 - 3.10 (2 H, brs), 4.10 - 4.21 (1 H, m), 4.26 - 4.32 (1 H, m), 6.43 (1 H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.77 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1 H, d, J=2.7Hz).

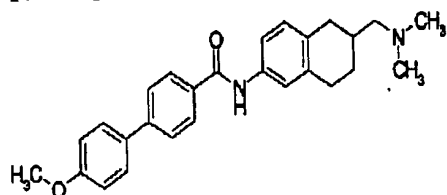
【0232】

Working Example 1

N-[2-(N,N-dimethylamino)methyl-6-tetralinyl]-4-

JP2002003370A

ル]-4-(4-メトキシフェニル-4-イル)カルボキサミド
【化 187】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン (0.139g)および 4-(4-メトキシフェニル)安息香酸 (0.118g)の DMF 溶液(3ml)に、2M HOBt の DMF 溶液(0.25ml)、2M WSCD の DMF 溶液 (0.30ml)、トリエチルアミン (0.14ml) および DMAP(0.132g)を加えた。

反応液を室温で 12 時間攪拌した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、標題化合物(0.124 g)を得た。

融点:170-175 deg C.

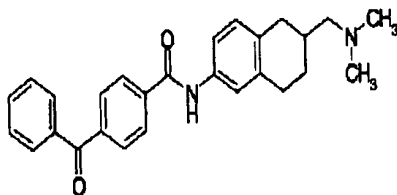
【0233】

以下の実施例 2 および 3 に記載の化合物は、実施例 1 と同様にして製造した。

実施例 2

4-ベンゾイル-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化 188】



融点:193-196 deg C(再結晶溶媒:酢酸エチル-ヘキサン).

実施例 3

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ベンズアミド

-methoxy biphenyl -4- yl) carboxamide
[Chemical Formula 187]

6-amino-2-(N,N-dimethylamino)methyl tetralin (0.139 g) and 4 - DMF solution of 2 M HOBt (0.25 ml), DMF solution of 2 M WSCD (0.30 ml), triethylamine (0.14 ml) and DMAP (0.132 g) was added to DMF solution (3 ml) of (4-methoxyphenyl) benzoic acid (0.118 g).

It extracted with ethylacetate reaction mixture after 12 hours agitating with room temperature , including 10% aqueous potassium carbonate solution .

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying, concentrated.

With diethyl ether after washing, recrystallization doing coarse crystal which it acquires from ethylacetate -hexane , it acquired title compound (0.124 g).

melting point :170-175 deg C.

【0233】

It produced compound which is stated in Working Examples 2 and 3 below, in sameway as Working Example 1.

Working Example 2

4-benzoyl-N-[2-(N,N-dimethylamino)methyl-6-tetralinyl]benzamide

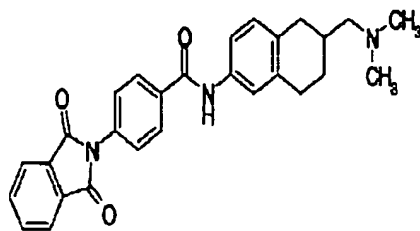
[Chemical Formula 188]

melting point :193-196 deg C (recrystallization solvent :ethylacetate -hexane).

Working Example 3

N-[2-(N,N-dimethylamino)methyl-6-[tetralinyl]]-4-(1 and 3 -di oxo -1, 3- dihydro -2H-isindole -2- yl) benzamide

【化 189】



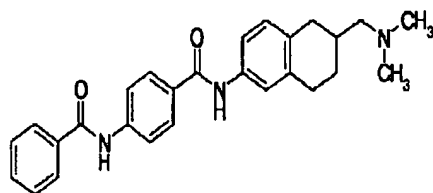
融点:235-240 deg C(ジエチルエーテルで洗浄).

【0234】

実施例 4

4-(ベンゾイルアミノ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化 190】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩(139 mg)、4-ベンゾイルアミノ安息香酸(121 mg)、WSCD(0.13 ml)、HOBt(92 mg)、トリエチルアミン(0.14 ml)、および DMAP(61 mg)をDMF(4 ml)に加えた。

反応液を室温で振とう機を用いて 20 時間振とう後、水にあげ、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。

有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、標題化合物(181 mg)を得た。

[Chemical Formula 189]

melting point :235-240 deg C (You wash with diethyl ether).

[0234]

Working Example 4

4 - (benzoyl amino) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetralinirur]] benzamide

[Chemical Formula 190]

6 -amino -2- (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate (139 mg), 4 -benzoyl amino benzoic acid (121 mg), WSCD (0.13 ml), HOBt (92 mg), the triethylamine (0.14 ml), and DMAP (61 mg) was added to DMF (4 ml).

reaction mixture after 20 hours shaking , you opened to water with the room temperature making use of shaker , extracted with ethylacetate -THF (1: 1).

You washed organic layer with water, sodium bicarbonate-saturated water and saturated saline after drying, concentrated.

coarse crystal which it acquires was washed with hexane , title compound (181 mg)was acquired.

融点: 241-242			°C.
melting point : 241- 242			*
洗浄	溶媒	:ヘキサ	ン.
Washing	solvent	:hexa	[n].

【0235】

以下の実施例 5 ないし 14 に記載の化合物は、

[0235]

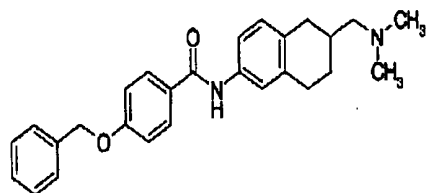
Working Example 5 below or it produced compound which is

実施例 4 と同様にして製造した。

実施例 5

4-(ベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化 191】



stated in 14, in the same way as Working Example 4.

Working Example 5

4 - (benzyloxy) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetralinirur]] benzamide

[Chemical Formula 191]

融点 : 135 - 136 °C

melting point : 135 - 136 *

洗浄溶媒 : ヘキサン.

cleaning solvent : hexane .

実施例 6

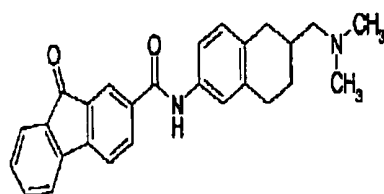
Working Example 6

トラリニル]-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド

[torarinirur] - 9 - oxo - 9H - fluorene - 2 - carboxamide

【化 192】

[Chemical Formula 192]



融点 : 224 - 226 °C.

melting point : 224 - 226 * .

洗浄

溶媒

: ヘキサン.

Washing

solvent

: hexane .

【0236】

[0236]

実施例 7

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-9,10,10-トリオキソ-9,10-ジヒドロ-10¹⁶-チオキ

Working Example 7

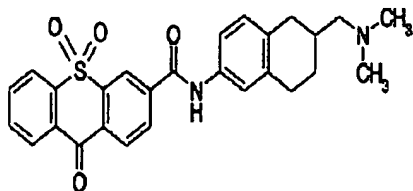
N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetralinirur]] - 9, 10 and 10 -trioxo -9, 10-dihydro

サンテン-3-カルボキサミド

-101<sup>6</sup>-thioxanthene -3- carboxamide

【化 193】

[Chemical Formula 193]



融点: 222-223 °C(分解). 洗浄溶媒: ヘキサン.

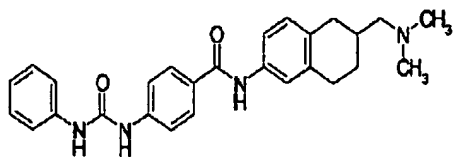
melting point : 222- 223 * (Disassembly). cleaning solvent : hexane .

実施例 8

Working Example 8

N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]]benzamide



【化 194】

[Chemical Formula 194]

融点: 216-217 °C(分解).

melting point : 216- 217 * (Disassembly).

洗浄

溶媒

: ヘキサン.

Washing

solvent

: hexane .

【0237】

[0237]

実施例 9

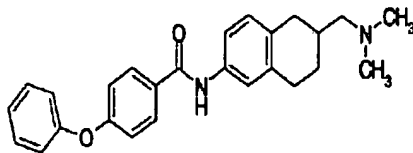
Working Example 9

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-フェノキシベンズアミド

N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] - 4 - phenoxy benzamide

【化 195】

[Chemical Formula 195]

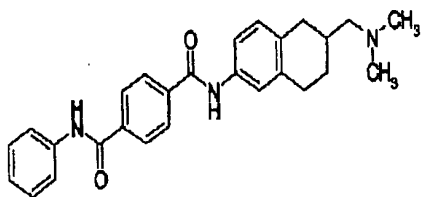


融点: 137	- 139	°C.
melting point : 137	- 139	*
洗浄溶媒: ヘキサン.		
cleaning solvent : hexane .		
実施例 10		
Working Example 10		

テトラリニル]-N⁴-フェニルテレフタルアミド[tetorariniru]]-N⁴-phenyl terephthalamide

【化 196】

[Chemical Formula 196]



融点: 238-240 °C(分解).		
melting point : 238- 240 * (Disassembly).		
洗浄	溶媒	: ヘキサン.
Washing	solvent	: hexane .

【0238】

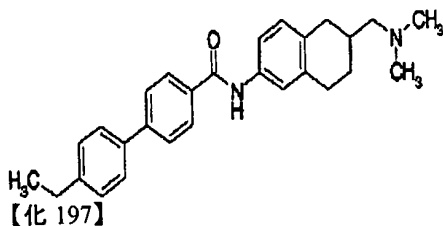
[0238]

実施例 11

Working Example 11

(4'-エチルビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

(4'-ethyl biphenyl -4- yl) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] carboxamide



[Chemical Formula 197]

融点: 137-138 °C.

melting point : 137- 138 * .

洗淨溶媒:ヘキサン.

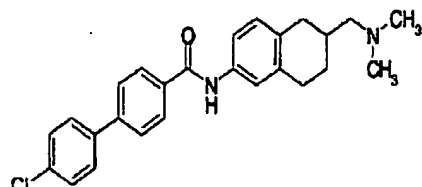
cleaning solvent :hexane .

実施例 12

Working Example 12

チル(アミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

jp8 jp11 amino) methyl -6- [tetorariniru]]carboxamide



【化 198】

[Chemical Formula 198]

融点:187-189 °C.

melting point :187- 189 * .

洗淨

溶媒

:ヘキサン.

Washing

solvent

:hexane .

【0239】

[0239]

実施例 13

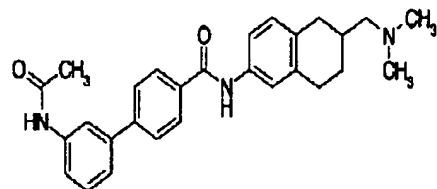
Working Example 13

(4'-アセチルアミノビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

(4' -acetylamino biphenyl -4- yl) -N- [2 - (N, N-dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] carboxamide

【化 199】

[Chemical Formula 199]

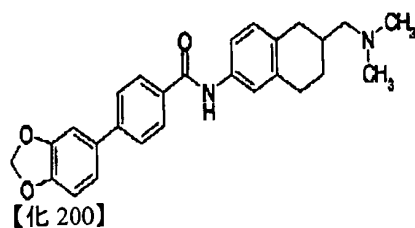


融点:183-186 °C.

melting point :183- 186 * .

洗淨溶媒:ヘキサン

cleaning solvent : hexane	
実施例 14	
Working Example 14	
-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド -dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]]benzamide	



[Chemical Formula 200]

融点 : 174 - 176 °C.		
melting point : 174 - 176 °.		
洗 浄	溶 媒	: ヘキサン .
Washing	solvent	: hexane .

【0240】

[0240]

実施例 15

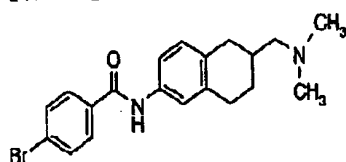
Working Example 15

4- ブ ロ モ -N-[6-[(N,N- ジ メ チ ル ア ミ ノ) メ チ ル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

4 -bromo -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide

【化 201】

[Chemical Formula 201]



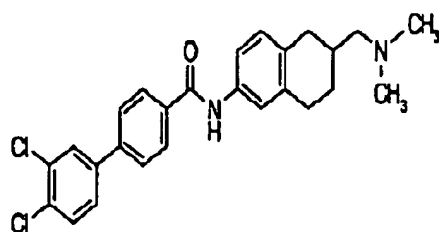
実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 as white powder .

融点:141-143			°C	(洗浄溶媒:n-ヘキサン)					
melting point :141-143				*	(cleaning solvent :n- hexane)				
実	実施	例 16							
Truth	Execution	example 16							

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 202】



実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (400 mg, 1.03 mmol) 、3, 4-ジクロロフェニルボロン酸 (50wt% THF-H₂O 溶液, 0.473 ml, 1.24 mmol) 、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (1.03 ml, 2.07 mmol) をジメトキシエタン 50ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (35.8 mg, 0.031 mmol) を窒素雰囲気下に加え、90 deg C で 15 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製し、n-ヘキサンで粉末化することにより表題化合物 (204 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.45 (3H, m), 2.83-2.99 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26-7.77 (8H, m), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 202]

4 -bromo -N- where it acquires with Working Example 15 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide (400 mg , 1.03 mmol) , 3 and 4-dichlorophenyl boronic acid (50 wt% THF -H₂O solution , 0.473 ml , 1.24 mmol) , 2 N sodium carbonate aqueous solution (1.03 ml , 2.07 mmol) were melted in dimethoxyethane 50ml , tetrakis triphenyl phosphine palladium (35.8 mg , 0.031 mmol) 15 hours was agitated with adding and 90 deg C under nitrogen atmosphere .

In reaction mixture you washed with saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous magnesium sulfate .

It acquired title compound (204 mg) it refined residue with alumina column chromatography (developing solvent ;n- hexane :ethylacetate =3:1) , by powdering doing with n- hexane as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃) ;δ: 1.41 (1 H, m) , 1.95 (2 H, m) , 2.26 (6 H, s) , 2.26 - 2.45 (3 H, m) , 2.83 - 2.99 (3 H, m) , 7.10 (1 H, d, J=8.1 Hz) , 7.26 - 7.77 (8 H, m) , 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz) .

元素分析値	C ₂₆ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O・0.1H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₂₆ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O*0.1 2O doing	
計算値:C,	68.60; H,	5.80; N, 6.15.
calculated value :C,	68.60 ; H,	5.80 ; N, 6.15.
実験値:C,	68.42; H,	5.60; N, 5.92.
experimental value :C,	68.42 ; H,	5.60 ; N, 5.92.

サン)

[san])

【0241】

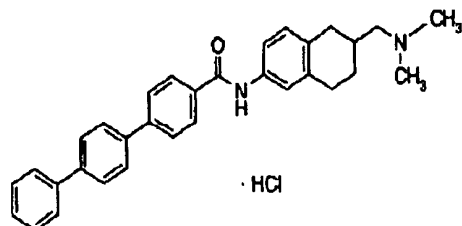
[0241]

実施例 17

Working Example 17

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-フェニル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化 203】



実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (400 mg, 1.03 mmol)、4-ビフェニルボロン酸 (1.25 g, 1.25 mmol)を用い、実施例 16 と同様にして表題化合物のフリー塩基体 (35 mg)を得た。

得られたフリー塩基体(30 mg)をメタノール 10ml に溶解し 1N 塩酸 100ml を加え攪拌した。

反応液を濃縮しジエチルエーテルで粉末化し表題化合物(35.3 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, フリー塩基) δ: 1.32 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.36 (3H, m), 2.74-2.94 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.55 (5H, m), 7.73-7.91 (8H, m), 8.07 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.14 (1H, s).

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' -phenyl [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide acetate

[Chemical Formula 203]

free base body (35 mg) of title compound was acquired 4 -bromo -N- where it acquires with Working Example 15 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide (400 mg , 1.03 mmol) , 4 -biphenyl boronic acid making use of (1.25 g, 1.25 mmol) , to similar to Working Example 16.

It melted free base body (30 mg) which it acquires in methanol 10ml and it agitated including 1 N hydrochloric acid 100ml .

It concentrated reaction mixture and powdering did with diethyl ether and it acquired title compound (35.3 mg) as white powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆, free base); δ: 1.32 (1 H, m) , 1.93 (2 H, m) , 2.15 (6 H, s) , 2.15 - 2.36 (3 H, m) , 2.74 - 2.94 (3 H, m) , 7.05 (1 H, d, J=8.4 Hz) , 7.40 - 7.55 (5 H, m) , 7.73 - 7.91 (8 H, m) , 8.07 (2 H, d, J=8.4 Hz) , 10.14 (1 H, s) .

元素分析値	C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O·HCl·2H ₂ O として		
elemental analysis values	C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O·HCl·2H ₂ O doing		
計算値:C,	72.10;	H, 7.00;	N, 5.25.
calculated value :C,	72.10 ;	H, 7.00;	N, 5.25.
実験値:C,	71.81;	H, 6.57;	N, 5.08.
experimental value :C,	71.81 ;	H, 6.57;	N, 5.08.

ジエチルエーテル)

diethyl ether)

実施例 18

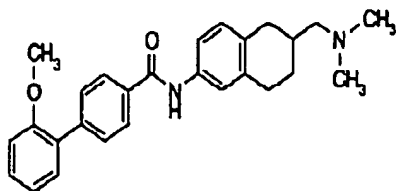
Working Example 18

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 2' -methoxy [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 204】

[Chemical Formula 204]



実施例 15 で得た 4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol) 2-メトキシフェニルボロン酸 (118 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(208 mg)を白色粉末として得た。

It acquired title compound (208 mg) with method which is similar to Working Example 16 4-bromo-N- where it acquires with Working Example 15 [6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl] benzamide (250 mg, 0.645 mmol) 2-methoxyphenyl boronic acid making use of (118 mg, 0.775 mmol), as white powder.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.23-2.47 (3H, m), 2.85 (3H, m), 3.83 (3H, s), 7.05 (3H, m), 7.34 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.42 (1 H, m), 1.96 (2 H, m), 2.23 (6 H, s), 2.23 - 2.47 (3 H, m), 2.85 (3 H, m), 3.83 (3 H, s), 7.05 (3 H, m), 7.34 (3 H, m), 7.47 (1 H, s), 7.64 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.90 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₂ ・0.1H ₂ O として
elemental analysis values	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₂ ・0.1 H ₂ O doing
計算値:C,	77.89; H, 7.31; N, 6.73.
calculated value :C,	77.89 ; H, 7.31 ; N, 6.73.
実験値:C,	77.86; H, 7.18; N, 6.79.
experimental value :C,	77.86 ; H, 7.18; N, 6.79.

サン)

[san])

【0242】

[0242]

実施例 19

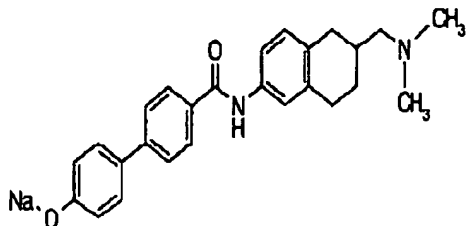
Working Example 19

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-オキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ナトリウム塩

N-[6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl]-4'-oxy[1,1'-biphenyl]-4-carboxamide sodium salt

【化 205】

[Chemical Formula 205]



実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (107 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物 (117 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.36 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.35(3H, m), 2.77 (3H, m), 6.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.07 (1H, s).

It acquired title compound (117 mg) with method which is similar to Working Example 16 4-bromo-N- where it acquires with Working Example 15 [6-[(N,N-dimethylamino) methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl] benzamide (250 mg, 0.645 mmol), 4-hydroxyphenyl boronic acid making use of (107 mg, 0.775 mmol), as white powder.

¹H-nmr (DMSO-d₆) ;de: 1.36 (1 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.15 (6 H, s), 2.15 - 2.35 (3 H, m), 2.77 (3 H, m), 6.88(2 H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.59 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (2 H, d, J=8.4 Hz), 10.07 (1 H, s).

元素分析値	C ₂₆ H ₂₇ N ₂ O ₂ Na•0.2H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₂₆ H ₂₇ N ₂ O ₂ Na•0.2H ₂ O doing	
計算値:C,	73.29;	H, 6.48; N, 6.59.
calculated value :C,	73.29 ;	H, 6.48; N, 6.59.
実験値:C,	73.25;	H, 6.18; N, 6.36.
experimental value :C,	73.25 ;	H, 6.18; N, 6.36.

チルエーテル)

jp8 jp11 ether)

実施例 20

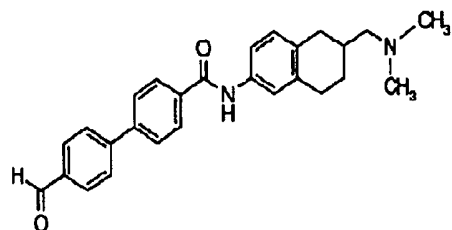
Working Example 20

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N-[6-[(N,N-dimethylamino) methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl]-4'-formyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【化 206】

[Chemical Formula 206]



実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-ホルミルフェニルボロン酸 (145 mg, 0.968 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(205 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.85-2.94

It acquired title compound (205 mg) with method which is similar to Working Example 16 4-bromo-N- where it acquires with Working Example 15 [6-[(N,N-dimethylamino) methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl] benzamide (250 mg, 0.645 mmol), 4-formyl phenylboronic acid making use of (145 mg, 0.968 mmol), as white powder.

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 1.41 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.26 - 2.42 (3 H, m), 2.85 -

(3H, m), 7.09 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (1H, m), 7.63-7.94 (3H, m), 7.87-7.99 (4H, m), 8.13 (1H, s), 10.11 (1H, s).

2.94(3 H, m), 7.09 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.32 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (1 H, m), 7.63 - 7.94 (3 H, m), 7.87 - 7.99 (4 H, m), 8.13(1 H, s), 10.11 (1 H, s).

元素分析値	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ ・0.2H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ ・0.2H ₂ O doing	
計算値:C,	77.93; H, 6.88;	N, 6.73.
calculated value :C,	77.93 ; H, 6.88;	N, 6.73.
実験値:C,	77.89; H, 6.75;	N, 6.71.
experimental value :C,	77.89 ; H, 6.75;	N, 6.71.

チルエーテル)

jp8 jp11 ether)

【0243】

[0243]

実施例 21

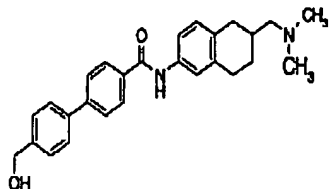
Working Example 2 1

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' - (hydroxymethyl) [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 207】

[Chemical Formula 207]



実施例 20 で得た N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (100 mg, 0.242 mmol) をテトラヒドロフラン-メタノール (1:1) 溶液 (2.4 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (18.3 mg, 0.485 mmol) を加え、2 時間攪拌した。

N- which is acquired with Working Example 2 0 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' -formyl [1, 1' -biphenyl] - 4-carboxamide it melted (100 mg , 0.242 mmol) in tetrahydrofuran -methanol (1: 1) solution (2.4 ml) , 2 hours it agitated including sodium borohydride (18.3 mg , 0.485 mmol).

反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

In reaction mixture you washed with saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous magnesium sulfate .

残渣をエーテル-n-ヘキサンにより粉末化し、表題化合物(86 mg) を白色粉末として得た。

powdering it did residue with ether -n- hexane , it acquired title compound (86 mg) as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.44 (3H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.78 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.56 (4H, m), 7.64-7.70 (3H, m), 7.85 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.39 (1 H, m), 1.94 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.25 - 2.44 (3 H, m), 2.82 - 2.95 (3 H, m), 4.78 (2 H, s), 7.07 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.38 - 7.56 (4 H, m), 7.64 - 7.70 (3 H, m), 7.85 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J=8.4 Hz).

J=8.4 Hz).

元素分析値				C27H30N2O2	・0.2H2O と			て
elemental analysis values				C27H30N2O2	* 0.2 H2O			*
計算値 :C,				77.56;	H,	7.33;	N,	6.70.
calculated value :C,				77.56 ;	H,	7.33 ;	N,	6.70 .
実	験値	値	:C,	77.53;	H,	7.27;	N,	6.55.
Truth	Isao value	Value	:C,	77.53 ;	H,	7.27 ;	N,	6.55 .

チルエーテル)

jp8 jp11 ether)

実施例 22

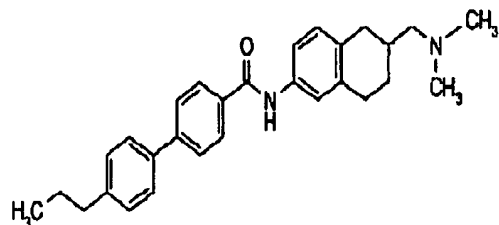
Working Example 22

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-プロピル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' -propyl [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 208】

[Chemical Formula 208]



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (102 mg, 0.499 mmol)、4-(4-プロピル)安息香酸 (144 mg, 0.599 mmol)を用い、実施例 1 と同様の方法で表題化合物(158 mg)を白色粉末として得た。

N- [(6 -amino -1, 2, 3, 4- tetrahydro -2- naphthalenyl) methyl] -N, N- dimethyl amine (102 mg , 0.499 mmol) , 4 -making use of (4 -propyl) benzoic acid (144 mg , 0.599 mmol) , it acquired title compound (158 mg) with method which is similar to Working Example 1 as the white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.40 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.85 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.26 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.81 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 0.98 (3 H, t, J=7.5 Hz), 1.40 (1 H, m), 1.69 (2 H, m), 1.94 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.25 - 2.45(3 H, m), 2.64 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.85 (3 H, m), 7.08 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.26 (3 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.54 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.91 (2 H, d, J=8.4Hz).

元素分析値				C29H34N2O として			
elemental analysis values				C29H34N2O doing			
計算値 :C,				81.65; H, 8.03;	N,		6.57.
calculated value :C,				81.65 ; H, 8.03;	N,		6.57 .

実験値 :C,	81.30; H, 7.94;	N,	6.40.
experimental value :C,	81.30 ; H, 7.94;	N,	6.40 .

チルエーテル)

jp8 jp11 ether)

【0244】

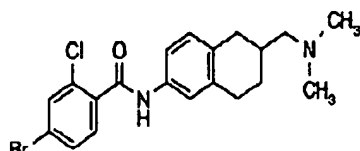
【0244】

実施例 23

Working Example 2 3

4-ブロモ-2-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

4 -bromo -2- chloro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide



【化 209】

[Chemical Formula 209]

N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (300 mg, 1.47 mmol)、4-ブロモ-2-クロロ安息香酸 (415 mg, 1.76 mmol)を用い、実施例 1 と同様の方法で表題化合物(483 mg)を白色粉末として得た。

N- [(6-amino -1, 2, 3, 4- tetrahydro -2- naphthalenyl) methyl] -N, N- dimethyl amine (300 mg , 1.47 mmol) , 4 -bromo -2- chloro benzoic acid making use of (415 mg , 1.76 mmol) , it acquired the title compound (483 mg) with method which is similar to Working Example 1 as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ :1.40 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.44 (3H, m), 2.94 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.61 (2H, m), 7.81 (1H, s).

¹H-nmr (CDCl₃) ;δ: 1.40 (1 H, m) , 1.94 (2 H, m) , 2.25 (6 H, s) , 2.25 - 2.44 (3 H, m) , 2.94 (3 H, m) , 7.08(1 H, d, J=8.4 Hz) , 7.28 (1 H, m) , 7.41 (1 H, s) , 7.50 (1 H, m) , 7.61 (2 H, m) , 7.81 (1 H, s) .

元素分析値 C₂₀H₂₂BrClN₂O として

elemental analysis values
C₂₀H₂₂BrClN₂O
doing

計算値:C,				56.96;	H,	5.26;	N,	6.64.	
calculated value :C,				56.96 ;	H,	5.26 ;	N,	6.64 .	
実		驗値	値	:C,	57.09;	H,	5.37;	N,	6.55.
Truth		Isao value	Value	:C,	57.09 ;	H,	5.37 ;	N,	6.55 .

サン)

[san])

実施例 24

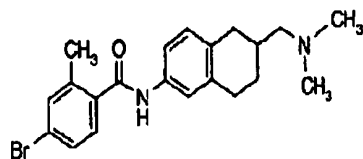
Working Example 2 4

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド

4 -bromo -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 2 -methylbenzamide

【化 210】

[Chemical Formula 210]



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (293 mg, 1.43 mmol)、4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (370 mg, 1.72 mmol)を用い、実施例 1 と同様の方法で表題化合物(418 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.88 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21-7.41 (6H, m).

元素分析値	C ₂₁ H ₂₅ BrN ₂ O と		て
elemental analysis values	C ₂₁ H ₂₅ BrN ₂ O		*

6.98.

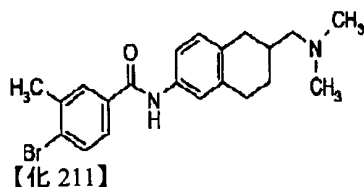
実験値:C, 63.10; H, 6.11; N, 6.97.

融点: 140-142 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)

【0245】

実施例 25

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (300 mg, 1.47 mmol)、4-ブロモ-3-メチル安息香酸 (379 mg, 1.76 mmol)を用い、実施例 1 と同様の方法で表題化合物(434 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.87 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (2H, s-like).

N-[(6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalenyl)methyl]-N,N-dimethylamine (293 mg, 1.43 mmol), 4-bromo-2-methyl benzoic acid making use of (370 mg, 1.72 mmol), it acquired the title compound (418 mg) with method which is similar to Working Example 1 as white powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.40 (1 H, m), 2.04 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.25 - 2.40 (3 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.88 (3 H, m), 7.07 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.21 - 7.41 (6 H, m).

6.98.

experimental value :C, 63.10; H, 6.11; N, 6.97.

melting point : 140-142 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -hexane)

【0245】

Working Example 25

4-bromo-N-[6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl]-3-methylbenzamide

[Chemical Formula 211]

N-[(6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalenyl)methyl]-N,N-dimethylamine (300 mg, 1.47 mmol), 4-bromo-3-methyl benzoic acid making use of (379 mg, 1.76 mmol), it acquired the title compound (434 mg) with method which is similar to Working Example 1 as white powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.40 (1 H, m), 1.93 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.25 - 2.40 (3 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.87 (3 H, m), 7.07 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.29 (1 H, m), 7.40 (1 H, s), 7.49 (1 H, m), 7.61 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (2 H, s-like).

元素分析値	C ₂₁ H ₂₅ BrN ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₁ H ₂₅ BrN ₂ O doing		
計算値:C,	62.85; H, 6.28;	N,	6.98.
calculated value :C,	62.85 ; H, 6.28;	N,	6.98 .
実験値:C,	62.84; H, 6.05;	N,	6.93.
experimental value :C,	62.84 ; H, 6.05;	N,	6.93 .

サン)

[san])

実施例 26

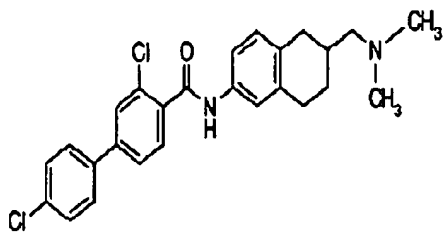
Working Example 2 6

3,4'-ジクロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

3, 4' -dichloro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 212】

[Chemical Formula 212]



実施例 23 で得た 4-ブromo-2-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.607 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (114 mg, 0.729 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(122 mg)を白色粉末として得た。

It acquired title compound (122 mg) with method which is similar to Working Example 16 4 -bromo -2- chloro -N- where it acquires with Working Example 2 3 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide (250 mg , 0.607 mmol), 4 -chlorophenyl boronic acid making use of (114 mg , 0.729 mmol), as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ :1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.85 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, m), 7.43-7.63 (8H, m), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.41 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.26 - 2.42 (3 H, m), 2.85 (3 H, m), 7.10(1 H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1 H, m), 7.43 - 7.63 (8 H, m), 7.87 (1 H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値	C ₂₆ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₆ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O doing		
計算値:C,	68.87; H,	5.78; N,	6.18.
calculated value :C,	68.87 ; H,	5.78 ; N,	6.18 .
実験値:C,	68.61; H,	5.49; N,	6.10.

experimental value :C,	68.61 ; H,	5.49 ; N,	6.10 .
------------------------	------------	-----------	--------

チルエーテル)

jp8 jp11 ether)

【0246】

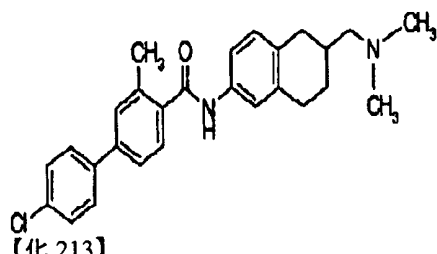
【0246】

実施例 27

Working Example 2 7

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチル [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 3 -methyl [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide



【化 213】

[Chemical Formula 213]

実施例 24 で得た 4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド (250 mg, 0.623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0.747 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(129 mg)を白色粉末として得た。

It acquired title compound (129 mg) with method which is similar to Working Example 16 4 -bromo -N- where it acquires with Working Example 2 4 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 2 -methylbenzamide (250 mg , 0.623 mmol) , 4 -chlorophenyl boronic acid making use of (117 mg , 0.747 mmol) , as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.37-2.47 (3H, m), 2.56 (3H, s), 2.90 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (1H, m), 7.41 (6H, m), 7.53 (3H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.42 (1 H, m), 1.96 (2 H, m), 2.37 (6 H, s), 2.37 - 2.47 (3 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.90(3 H, m), 7.08 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (1 H, m), 7.41 (6 H, m), 7.53 (3 H, m).

元素分析値 C₂₇H₂₉ClN₂O・H₂O とし
て

elemental analysis values

C₂₇H₂₉ClN₂O・H₂O
doing

計算値:C, 71.90; H, 6.93; N, 6.21.

calculated value :C, 71.90; H, 6.93; N, 6.21.

実験値:C, 71.92; H, 6.52; N, 5.92.

experimental value :C, 71.92; H, 6.52; N, 5.92.

融点: 163-165 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジエチルエーテル)

melting point : 163-165 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diethyl ether)

実施例 28

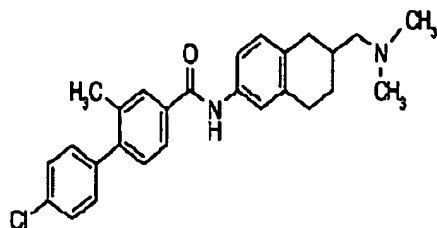
Working Example 2 8

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチル [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 2 -methyl [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 214】

[Chemical Formula 214]



実施例 25 で得た 4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド (250 mg, 0.623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0.747 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(168 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.24-2.42 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.85 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (4H, m), 7.43 (3H, m), 7.73 (3H, m).

It acquired title compound (168 mg) with method which is similar to Working Example 16 4-bromo-N- where it acquires with Working Example 2 5 [6 - [(N, N-dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2-naphthalenyl] - 3 -methylbenzamide (250 mg, 0.623 mmol), 4-chlorophenyl boronic acid making use of (117 mg, 0.747 mmol), as white powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.41 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.24 - 2.42 (3 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.85(3 H, m), 7.09 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (4 H, m), 7.43 (3 H, m), 7.73 (3 H, m).

元素分析値	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O•0.2H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O*0.2H ₂ O doing	
計算値:C,	74.28; H, 6.79; N,	6.42.
calculated value :C,	74.28 ; H, 6.79; N,	6.42 .
実験値:C,	74.27; H, 6.73; N,	6.27.
experimental value :C,	74.27 ; H, 6.73; N,	6.27 .

チルエーテル)

jp8 jp11 ether)

【0247】

【0247】

実施例 29

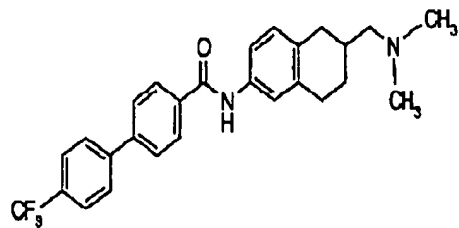
Working Example 2 9

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' - (trifluoromethyl) [1, 1'-biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 215】

[Chemical Formula 215]



実施例 15 で得た 4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチル

It acquired title compound (194 mg) with method which is

アミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (147 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(194 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (6H, m), 7.80 (1H, m), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz).

similar to Working Example 16 4-bromo -N- where it acquires with Working Example 15 [6 - [(N, N-dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2-naphthalenyl] benzamide (250 mg , 0.645 mmol), 4 -trifluoromethyl phenylboronic acid making use of (147 mg , 0.775 mmol), as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.41 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.25 - 2.45 (3 H, m), 2.89 (3 H, m), 7.09(1 H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1 H, s), 7.70 (6 H, m), 7.80 (1 H, m), 7.96 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C27H27F3N2O として			
elemental analysis values	C27H27F3N2O doing			
計算値: C,	71.66;	H, 6.01;	N,	6.19.
calculated value :C,	71.66 ;	H, 6.01;	N,	6.19 .
実験値: C,	71.44;	H, 6.05;	N,	6.09.
experimental value :C,	71.44 ;	H, 6.05;	N,	6.09 .

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

実施例 30

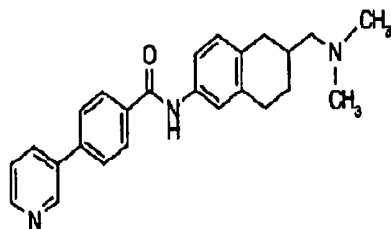
Working Example 30

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(3-ピリジニル)ベンズアミド

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4 - (3 -pyridinyl) benzamide

【化 216】

[Chemical Formula 216]



実施例 15 で得た 4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-(3-ピリジニル)-1,3,2,4-ジオキサボリナン (126 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(194 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.85 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30-7.47 (3H, m), 7.69 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.86-7.99 (4H, m), 8.64

It acquired title compound (194 mg) with method which is similar to Working Example 16 4-bromo -N- where it acquires with Working Example 15 [6 - [(N, N-dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2-naphthalenyl] benzamide (250 mg , 0.645 mmol), 2 - (3 -pyridyl) - 1,3 and 2, - making use of [jiokisaborinan] (126 mg , 0.775 mmol), as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.41 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.26 - 2.42 (3 H, m), 2.85 (3 H, m), 7.09(1 H, d, J=7.8 Hz), 7.30 - 7.47 (3 H, m), 7.69 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.86 - 7.99 (4 H, m), 8.64 (1 H, m), 8.87

(1H, m), 8.87 (1H, m).

(1 H, m).

元素分析値	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O・0.1H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O*0.1 2O doing	
計算値:C,	77.53;	H, 7.08; N, 10.85.
calculated value :C,	77.53 ;	H, 7.08; N, 10.85.
実験値:C,	77.42;	H, 7.05; N, 10.58.
experimental value :C,	77.42 ;	H, 7.05; N, 10.58.

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

【0248】

【0248】

実施例 31

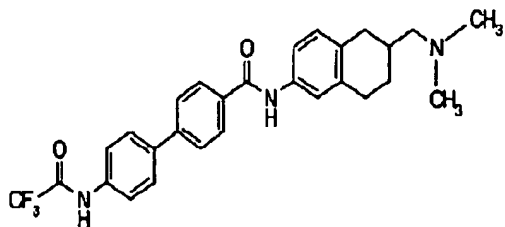
Working Example 31

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-[(トリフルオロアセチル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' - [(trifluoroacetyl) amino] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 217】

【Chemical Formula 217】



実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド(1.00g,2.58mmol)、4-トリフルオロアセトアミドフェニルボロン酸 (722 mg, 3.10 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(1.02 g)を白色粉末として得た。

It acquired title compound (1.02 g) with method which is similar to Working Example 16 4 -bromo -N- where it acquires with Working Example 15 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide (1.00 g, 2.58mmol), 4 -trifluoro acetamide phenylboronic acid making use of (722 mg , 3.10 mmol), as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ :1.41 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.69 (7H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.41 (1 H, m), 2.05 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.26 - 2.42 (3 H, m), 2.89 (3 H, m), 7.09(1 H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.69 (7 H, m), 7.94 (2 H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値	C ₂₈ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ として	
elemental analysis values	C ₂₈ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ doing	
計算値:C,	67.87; H, 5.70; N,	8.48.

calculated value :C,	67.87 ; H, 5.70; N,	8.48 .
実験値 :C,	67.70; H, 5.53; N,	8.42.
experimental value :C,	67.70 ; H, 5.53; N,	8.42 .

ソプロピルエーテル)

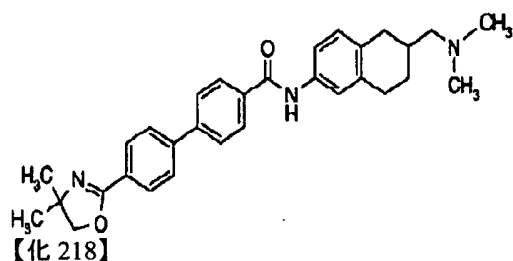
[sopuopirueeteru])

実施例 32

Working Example 32

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' - (4 and 4 -dimethyl -4, 5-dihydro -1, 3- oxazole -2- yl) [1, 1'-biphenyl] - 4 -carboxamide



[Chemical Formula 218]

実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-(4, 4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニルボロン酸(170 mg, 0.775mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(238 mg)を白色粉末として得た。

It acquired title compound (238 mg) with method which is similar to Working Example 16 4-bromo -N- where it acquires with Working Example 15 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide (250 mg , 0.645 mmol) , 4 -makinguse of (4 and 4 -dimethyl -4, 5-dihydro -1, 3- oxazole -2- yl) phenylboronic acid (170 mg , 0.775mmol) , as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (7H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.41 (3H, m), 2.84 (3H, m), 4.14 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.68 (5H, m), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.03 (2H, d, J=8.4Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) ;δ: 1.41 (7 H, m), 1.94 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.25 - 2.41 (3 H, m), 2.84 (3 H, m), 4.14(2 H, s), 7.08 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (1 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.68 (5 H, m), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.03 (2 H, d, J=8.4Hz).

元素分析値	C31H35N3O2・0.2H2O として	
elemental analysis values	C31H35N3O2*0.2H2O doing	
計算値:C,	76.74; H, 7.35;	N, 8.66.
calculated value :C,	76.74 ; H, 7.35;	N, 8.66.
実験値 :C,	76.70; H, 7.19;	N, 8.49.
experimental value :C,	76.70 ; H, 7.19;	N, 8.49.

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru)]

[0249]

[0249]

実施例 33

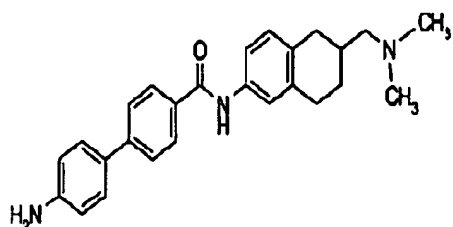
Working Example 33

4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-amino -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[化 219]

[Chemical Formula 219]



実施例 31 で得た N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-[(トリフルオロアセチル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (850 mg, 1.72 mmol) をメタノール (8 ml) とテトラヒドロフラン (4 ml) の混合液に懸濁させ、1N 水酸化ナトリウム (3.4 ml) を加え、50 deg C で 16 時間攪拌した。

N- which is acquired with Working Example 31 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' - [(trifluoroacetyl) amino] [1, 1' -biphenyl] - 4-carboxamide methanol (8 ml) with suspension doing (850 mg , 1.72 mmol) in mixed solution of tetrahydrofuran (4 ml) , 16 hours it agitated with 50 deg C including 1 Nsodium hydroxide (3.4 ml) .

溶媒を減圧下留去し、残渣を水で粉末化し表題化合物 (685 mg) を白色粉末として得た。

Under vacuum it removed solvent , powdering did residue with thewater and it acquired title compound (685 mg) as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.34 (3H, m), 2.83 (3H, m), 5.36 (2H, s), 6.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (4H, m), 7.68 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.02 (1H, s).

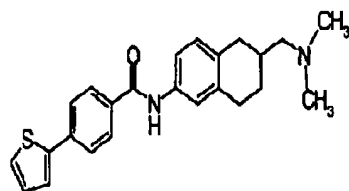
¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.31 (1 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.15 (6 H, s), 2.15 - 2.34 (3 H, m), 2.83 (3 H, m), 5.36(2 H, s), 6.67 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (4 H, m), 7.68 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.4 Hz), 10.02 (1 H, s).

元素分析値	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O・1.1H ₂ O として					
elemental analysis values	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O*1.1H ₂ O doing					
計算値:C,	74.47; H, 7.50; N, 10.02.					
calculated value :C,	74.47 ; H, 7.50; N, 10.02.					
実験値:C,	74.39; H, 7.41; N, 9.82.					
experimental value :C,	74.39 ; H, 7.41; N, 9.82.					
融点: 148-150 °C (結晶化溶媒:メタノール-水)						
melting point : 148-150 * (crystallization solvent :methanol - water)						

実施例 34					
Working Example 34					

ドロー-2-ナフタレニル]-4-(2-チエニル)ベンズアミド

draw 2- naphthalenyl]-4- (2 -thienyl) benzamide



【化 220】

[Chemical Formula 220]

実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-チエニルボロン酸 (99.1 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(70mg)を白色粉末として得た。

It acquired title compound (70 mg) with method which is similar to Working Example 16 4 -bromo -N- where it acquires with Working Example 15 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide (250 mg , 0.645 mmol) , 2 -thienyl boronic acid making use of (99.1 mg , 0.775 mmol) , as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.11 (2H, m), 7.29-7.45 (4H, m), 7.71 (3H, m), 7.87 (2H, d, J=8.4 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.41 (1 H, m), 1.94 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.25 - 2.45 (3 H, m), 2.89 (3 H, m), 7.11(2 H, m), 7.29 - 7.45 (4 H, m), 7.71 (3 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ S として		
elemental analysis values	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ S doing		
計算値 :C,	73.81; H, 6.71;	N,	7.17.
calculated value :C,	73.81 ; H, 6.71;	N,	7.17 .
実験値 :C,	73.49; H, 6.59;	N,	7.14.
experimental value :C,	73.49 ; H, 6.59;	N,	7.14 .

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

【0250】

[0250]

実施例 35

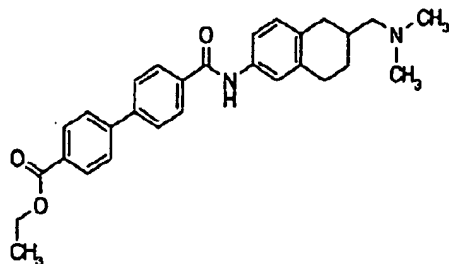
Working Example 35

エチル 4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

ethyl 4'- [[[6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] amino] carbonyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxylate

【化 221】

[Chemical Formula 221]



実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 (150 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(202 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.89 (3H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.70 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.14 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

It acquired title compound (202 mg) with method which is similar to Working Example 16 4-bromo-N- where it acquires with Working Example 15 [6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl] benzamide (250 mg, 0.645 mmol), 4-ethoxy carbonyl phenylboronic acid making use of (150 mg, 0.775 mmol), as white powder.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3); δ : 1.42 (4 H, m), 1.95 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.26 - 2.42 (3 H, m), 2.89 (3 H, m), 4.41 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 7.09 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (1 H, s), 7.70 (4 H, m), 7.80 (1 H, s), 7.96 (2 H, d, $J=8.4$ Hz), 8.14 (2 H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₃ として			
elemental analysis values	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₃ <SB>3</SB> doing			
計算値:C,	76.29;	H, 7.06;	N,	6.14.
calculated value :C,	76.29 ;	H, 7.06;	N,	6.14 .
実験値:C,	76.25;	H, 7.07;	N,	6.09.
experimental value :C,	76.25 ;	H, 7.07;	N,	6.09 .

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

実施例 36

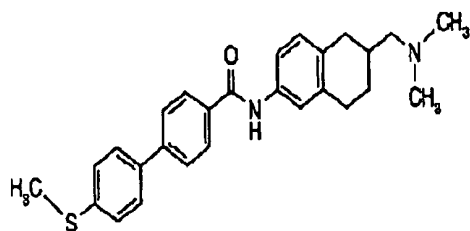
Working Example 36

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(メチルスルファニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' - (methyl sulfanyl) [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 222】

[Chemical Formula 222]



実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (500 mg, 1.29 mmol)、4-メチルチオフェニルボロン酸 (260 mg, 1.55 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物(360 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2.94 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.29-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.78 (1H, m), 7.92 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

It acquired title compound (360 mg) with method which is similar to Working Example 16 4-bromo-N- where it acquires with Working Example 15 [6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl] benzamide (500 mg, 1.29 mmol), 4-methylthio phenylboronic acid making use of (260 mg, 1.55 mmol), as white powder.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3); δ : 1.41 (1 H, m), 1.94 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.26 - 2.42 (3 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.94 (3 H, m), 7.09 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.29 - 7.36 (3 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.56 (2 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.78 (1 H, m), 7.92 (2 H, d, $J=9.0$ Hz).

元素分析値	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ OS·0.2H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ OS*0.2H ₂ O doing	
計算値:C,	74.69; H, 7.04;	N, 6.45.
calculated value :C,	74.69 ; H, 7.04;	N, 6.45.
実験値:C,	74.63; H, 7.03;	N, 6.11.
experimental value :C,	74.63 ; H, 7.03;	N, 6.11.

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

【0251】

[0251]

実施例 37

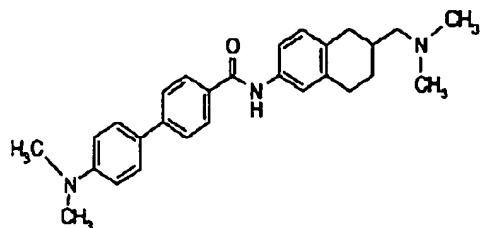
Working Example 37

4'-(N,N-ジメチルアミノ)-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-(N,N-dimethylamino)-N-[6-[(N,N-dimethylamino)methyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【化 223】

[Chemical Formula 223]



実施例 33 で得た 4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (150 mg, 0.375 mmol)、パラホルムアルデヒド (45.1 mg, 1.50 mmol) をメタノール (1 ml) とテトラヒドロフラン (1 ml) の混合液 に懸濁させ、シアノヒドロほう酸ナトリウム (94.4 mg, 1.50 mmol) を加え、40 deg C で 18 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製後、イソプロピルエーテルで粉末化し表題化合物 (13 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.32 (1H, m), 1.90 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.35 (3H, m), 2.77 (3H, m), 2.97 (6H, s), 6.82 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.53 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.04 (1H, s).

4' which is acquired with Working Example 33 -amino -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide (150 mg , 0.375 mmol), methanol (1 ml) with suspension doing paraformaldehyde (45.1 mg , 1.50 mmol) in mixed solution of tetrahydrofuran (1 ml), 18 hours it agitated with 40 deg C including cyano hydro boric acid sodium (94.4 mg , 1.50 mmol).

In reaction mixture you washed with saturated saline including ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous magnesium sulfate .

With alumina column chromatography (developing solvent ; ethylacetate) after refining, powdering it did residue with the isopropyl ether and it acquired title compound (13 mg) as white powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆) δ: 1.32 (1 H, m), 1.90 (2 H, m), 2.15 (6 H, s), 2.15 - 2.35 (3 H, m), 2.77 (3 H, m), 2.97 (6 H, s), 6.82 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.63 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.4 Hz), 10.04 (1 H, s).

FABMS(pos)	428.2[M+H] ⁺
FABMS (pos)	428.2 [M+H] ⁺

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

実施例 38

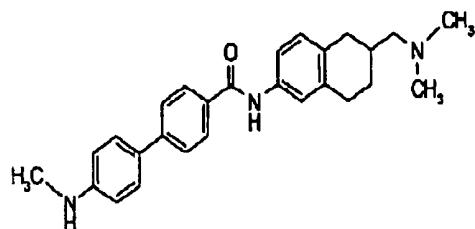
Working Example 38

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(メチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' - (methylamino) [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 224】

[Chemical Formula 224]



実施例 33 で得た 4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (150 mg, 0.375 mmol)、パラホルムアルデヒド (15.0 mg, 0.50 mmol)、シアノヒドロほう酸ナトリウム (31.5 mg, 0.50 mmol) を用い、実施例 37 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.32 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.31(3H, m), 2.72 (7H, m), 5.94 (1H, m), 6.64 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.49 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.02 (1H, s).

FABMS(pos) 414.3[M+H]⁺

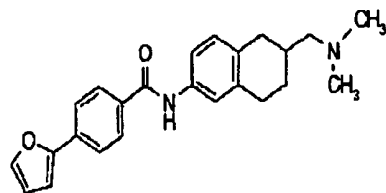
融点: 163-165 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

[0252]

実施例 39

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(2-フリル)ベンズアミド

[化 225]



実施例 15 で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-フリルボロン酸 (86.7 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例 16 と同様の方法で表題化合物 (67 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45(3H, m), 2.88 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (4H, m), 7.41 (1H, m), 7.60-7.74 (5H, m).

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 37 the 4' which is acquired with Working Example 33 -amino -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide (150 mg , 0.375 mmol), the paraformaldehyde (15.0 mg , 0.50 mmol), making use of cyano hydro boric acid sodium (31.5 mg , 0.50 mmol), as white powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆); δ: 1.32 (1 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.15 (6 H, s), 2.15 - 2.31 (3 H, m), 2.72 (7 H, m), 5.94(1 H, m), 6.64 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.03 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.49 (4 H, m), 7.70 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.4 Hz), 10.02 (1 H, s).

FABMS (pos) 414.3 [M+H]⁺

melting point : 163-165 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

[0252]

Working Example 39

N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4 - (2 -furyl) benzamide

[Chemical Formula 225]

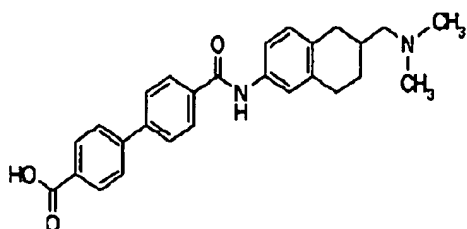
It acquired title compound (67 mg) with method which is similar to Working Example 16 4 -bromo -N- where it acquires with Working Example 15 [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide (250 mg , 0.645 mmol), 2 -furyl boronic acid making use of (86.7 mg , 0.775 mmol), as white powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆); δ: 1.40 (1 H, m), 1.94 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.25 - 2.45 (3 H, m), 2.88 (3 H, m), 7.08(1 H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (4 H, m), 7.41 (1 H, m), 7.60 - 7.74 (5 H, m).

FABMS(pos)	375.2[M+H] ⁺
FABMS (pos)	375.2 [M+H] +
実施例 40	
Working Example 40	

ラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-
ビフェニル]-4-カルボン酸

[rahidoro] - 2 -naphthalenyl]amino]carbonyl] [1, 1'
-biphenyl] - 4 -carboxylic acid



【化 226】

[Chemical Formula 226]

実施例 35 で得たエチル 4'-[[[6-[(N,N-ジメチルア
ミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]
アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキ
シレート (100 mg, 0.219 mmol) をエタノール (3
ml) と水 (0.5 ml) の混合溶液に溶解し、1N 水
酸化ナトリウム水溶液 (0.329 ml) を室温で加
え、90 deg C で 5 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去し、水を加えた後 1N 塩酸
(0.329 ml) を加えて攪拌した。

析出した粗生成物を濾取し水洗し、表題化合物
(89 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.34 (1H, m), 1.91 (2H,
m), 2.24 (6H, s), 2.24-2.30(3H, m), 2.81 (3H, m),
7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4 Hz),
7.55 (1H, s), 7.89 (4H, m), 8.07 (4H, m), 10.18
(1H, s).

ethyl 4'- which is acquired with Working Example 35 [[[6 -
[(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro
-2- naphthalenyl] amino] carbonyl] [1, 1' -biphenyl] - 4
-carboxylate ethanol (3 ml) with it melted (100 mg , 0.219
mmol) in mixed solution of water (0.5 ml) , added 1 Nsodium
hydroxide water solution (0.329 ml) with room temperature ,
5 hours agitated with 90 deg C.

Under vacuum it removed solvent , after adding water,
itagitated including 1 Nhydrochloric acid (0.329 ml) .

It filtered crude product which it precipitated and water wash
did, itacquired title compound (89 mg) as white powder .

¹H-nmr (DMSO -d₆) ;δ: 1.34 (1
H, m) , 1.91 (2 H, m) , 2.24 (6 H, s) , 2.24 - 2.30 (3 H, m) ,
2.81 (3 H, m) , 7.05(1 H, d, J=8.4 Hz) , 7.49 (1 H, d, J=8.4
Hz) , 7.55 (1 H, s) , 7.89 (4 H, m) , 8.07 (4 H, m) , 10.18 (1 H,
s) .

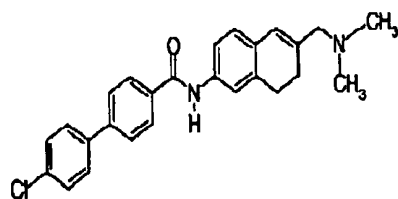
元素分析値 C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₃ ・2H ₂ O として		
elemental analysis values C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₃ ・2H ₂ O doing		
計算値 :C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03.		
calculated value :C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03.		
実験値 :C, 69.57; H, 7.01; N, 5.93.		

experimental value :C, 69.57; H, 7.01; N, 5.93.		
融点: 143 °C (分解)(結晶化溶媒:)
crystallization solvent : melting point : 143 * (Disassembly))

【0253】

実施例 41

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



【化 227】

[0253]

Working Example 41

4' -chloro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 227]

1) 文献既知の方法 (ジャーナル オブ オーガニックケミストリー 27, 70(1962)) に従って合成した 6-アセトアミド-1-テトラロン (5.0 g, 0.0246 mol)を DMF ジエチルアセタール 50ml に溶解し 110 deg C で 2 時間攪拌した。

析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン(4.98 g)を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :2.19 (3H, s), 2.79-2.83 (2H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.11 (6H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.96 (1H, s).

Following to journal of organic chemistry 27, 70 (1962), 6 -acetamide -1- tetralone where it synthesizes it melted the(5.0 g, 0.0246 mol) in DMF diethyl acetal 50ml and 2 hours agitated with 110 deg C. 1) literature known method

It filtered precipitate , washed with ethylacetate and 6 -acetamide -2- (N, N- dimethylamino methylidene) - 1-tetralone it acquired (4.98 g) as yellow powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.19 (3 H, s), 2.79 - 2.83 (2 H, m), 2.88 - 2.92 (2 H, m), 3.11 (6 H, s), 7.14 - 7.17 (1 H, m), 7.68 (1 H, s), 7.69 (1 H, s), 7.95 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.96 (1 H, s).

融点:	207	210	°C	(結晶化溶媒:酢酸エ	チ	ル)
melting point :	207	210	*	crystallization solvent :acetic acid [e]	jp8	jp11)

メチリデン)-1-テトラロン (4.50 g, 0.0173 mol)をメタノール(50 ml)に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (6.56 g, 0.173 mol)を加え、2 時間攪拌した。

反応液を濃縮し、残査に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。

酢酸エチル層を濃縮し、残査にテトラヒドロフラン 30ml, 2N 塩酸 30ml を加え 16 時間加熱還流した。

It melted methylidene) -1- tetralone (4.50 g, 0.0173 mol) in methanol (50 ml), 2 hours it agitated including under ice cooling sodium borohydride (6.56 g, 0.1 73 mol).

It concentrated reaction mixture , it extracted in residue including the ethylacetate , sodium bicarbonate water solution .

It concentrated ethyl acetate layer , 16 hour heating and refluxing it did in residue including tetrahydrofuran 30ml , 2Nhydrochloric acid 30ml .

反応液を濃縮し、酢酸エチル、2N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて抽出した。

酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル：n-ヘキサン=30:70）にて精製し、6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン（1.60 g）を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=8.4Hz), 2.74 (2H, t, J=8.4Hz), 2.95 (2H, s), 3.57-3.72 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6.46-6.48 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8.7Hz).

3) 得られた 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン（1.00 g, 0.005 mol）、4-クロロビフェニルカルボン酸（2.31 g, 0.01 mol）を用い、実施例 1 と同様の方法で表題化合物（1.12 g）を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=7.8Hz), 2.86 (2H, t, J=7.8Hz), 2.99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7), 7.48 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

It concentrated reaction mixture, it extracted including ethylacetate, 2N sodium hydroxide water solution.

It concentrated ethyl acetate layer, refined residue with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate : n-hexane = 30:70), 6 - [(N, N-dimethylamino) methyl] - 7 and 8 - dihydro - 2- naphthalene amine it acquired (1.60 g) as colorless oil.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.23 (6 H, s), 2.28 (2 H, t, J=8.4Hz), 2.74 (2 H, t, J=8.4Hz), 2.95 (2 H, s), 3.57 - 3.72 (2 H, m), 6.25 (1 H, s), 6.46 - 6.48 (2 H, m), 6.83 (1 H, d, J=8.7Hz).

3) It acquired title compound (1.12 g) with method which is similar to the Working Example 1 6 it acquires - [(N, N-dimethylamino) methyl] - 7 and 8 - dihydro - 2- naphthalene amine (1.00 g, 0.005 mol), 4 - chloro biphenyl carboxylic acid making use of (2.31 g, 0.01 mol), as white powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.25 (6 H, s), 2.34 (2 H, t, J=7.8Hz), 2.86 (2 H, t, J=7.8Hz), 2.99 (2 H, s), 6.34 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, J=8.7Hz), 7.39 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2 H, d, J=8.7), 7.48 (1 H, s), 7.56 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値		C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O として	
elemental analysis values		C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O doing	
計算値 : C,		74.90; H, 6.04;	N, 6.72.
calculated value : C,		74.90 ; H, 6.04;	N, 6.72 .
実験値	: C,	74.64; H, 6.14;	N, 6.56.
experimental value	: C,	74.64 ; H, 6.14;	N, 6.56 .

キサン)

[kisan])

【0254】

[0254]

実施例 42

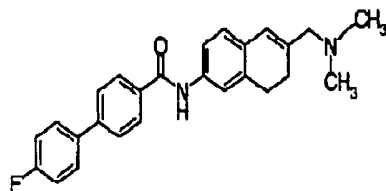
Working Example 42

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' - fluoro - N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 7 and 8 - dihydro - 2- naphthalenyl] [1, 1' - biphenyl] - 4 - carboxamide

【化 228】

[Chemical Formula 228]



実施例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (936 mg, 4.62 mmol)、4-フルオロビフェニルカルボン酸 (1.00g, 4.62 mmol) を用い、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (990 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=8.1Hz), 2.85 (2H, t, J=8.1Hz), 2.99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.56-7.61 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.5Hz).

It acquired title compound (990 mg) with method which is similar to Working Example 1 Working Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine (936 mg , 4.62 mmol) , 4 -fluoro biphenyl carboxylic acid making use of (1.00 g, 4.62 mmol) , as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃) ; δ : 2.25 (6 H, s) , 2.34 (2 H, t, J=8.1Hz) , 2.85 (2 H, t, J=8.1Hz) , 2.99 (2 H, s) , 6.34 (1 H, s) , 7.02 (1 H, d, J=8.1Hz) , 7.13 - 7.19 (2 H, m) , 7.38 - 7.41 (1 H, m) , 7.48 (1 H, s) , 7.56 - 7.61 (2 H, m) , 7.65 (2 H, d, J=8.4 Hz) , 7.80 (1 H, s) , 7.93 (2 H, d, J=8.5Hz) .

元素分析値	C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O として			
elemental analysis values	C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O doing			
計算値 : C,	77.97; H,	6.29;	N,	6.99.
calculated value : C,	77.97 ; H,	6.29 ;	N,	6.99 .
実験値 : C,	77.90; H,	6.23;	N,	6.58.
experimental value : C,	77.90 ; H,	6.23 ;	N,	6.58 .

キサン'

[kisan]' '

【0255】

【0255】

実施例 43

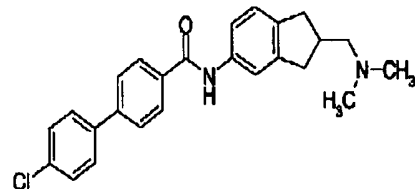
Working Example 43

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [2 - [(dimethylamino) methyl] - 2 and 3 -dihydro -1H-indene -5-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 229】

[Chemical Formula 229]



参考例 48 で得た N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド

In N- [2 - [(dimethylamino) methyl] - 2 and 3 -dihydro -1H-indene -5-yl] acetamide (48.9 mg , 0.210mmol) which

(48.9mg, 0.210mmol) に濃塩酸 (1ml) を加え、110 deg C で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残さに酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (30mg)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 2.16 (6H, s), 2.22 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.61 (4H, m), 2.97 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.17 (1H, s).

is acquired with Reference Example 48 2 hours after agitating, solvent under vacuum was removed with 110 deg C including concentrated hydrochloric acid (1 ml).

In residue you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

title compound (30 mg) was acquired by doing operation of being similar to Working Example 1 making use of oil which it acquires.

¹H nmr (DMSO -d₆);de: 2.16 (6 H, s), 2.22 (2 H, d, J = 6.7 Hz), 2.61 (4 H, m), 2.97 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 10.17 (1 H, s).

FAB(pos)	405.1	[M+H] ⁺
FAB (pos)	405. 1	[M+H] ⁺

ロピルエーテル)

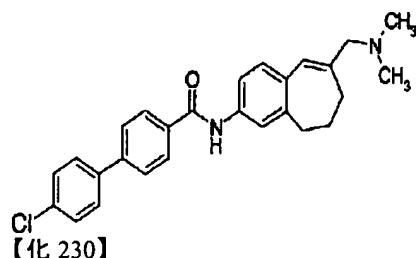
[ropirueeteru])

実施例 44

Working Example 44

4'-クロロ-N-[8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [8 - [(dimethylamino) methyl] - 6 and 7 -dihydro -5H-benzo [a] cycloheptene -3- yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide



[Chemical Formula 230]

参考例 50 で得た 8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 8 it acquires with Reference Example 50 - [(dimethylamino) methyl] - 6 and 7 -dihydro -5H-benzo making use of[a] cycloheptene -3-amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.96-2.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.39 (2H, t, J = 6.4Hz), 2.79-2.85 (2H, m), 2.96 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.40-7.52 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.81 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.96 - 2.10 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.39 (2 H, t, J = 6.4Hz), 2.79 - 2.85 (2 H, m), 2.96(2 H, s), 6.40 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J = 8.6Hz), 7.40 - 7.52 (4 H, m), 7.56 (2 H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (2 H, d, J = 8.1Hz), 7.81 (1 H, s), 7.94(2 H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 183-185 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル)

melting point : 183-185 deg C (crystallization

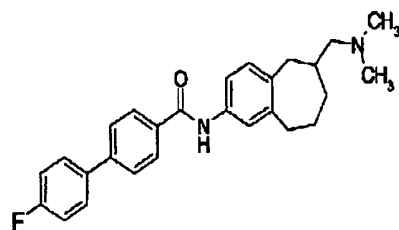
ジエチルエーテル)

【0256】

実施例 45

4'-フルオロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 231】



参考例 51 で得た 6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.68 (3H, m), 1.85-2.20 (10H, m), 2.55-2.92 (4H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.56-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 C₂₇H₂₉FN₂O として

solvent : ethylacetate - diethyl ether)

【0256】

Working Example 45

4'-fluoro-N-[6-[(dimethylamino)methyl]-6,7,8 and 9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptene-2-yl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【Chemical Formula 231】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 51 - [(dimethylamino)methyl]-6,7,8 and 9-tetrahydro-5H-benzo making use of [a] cycloheptene-2-amine.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.40 - 1.68 (3 H, m), 1.85 - 2.20 (10 H, m), 2.55 - 2.92 (4 H, m), 7.13 - 7.20 (3 H, m), 7.35 - 7.43 (2 H, m), 7.56 - 7.67 (4 H, m), 7.77 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J=8.4 Hz).

elemental analysis values

C₂₇H₂₉FN₂O doing

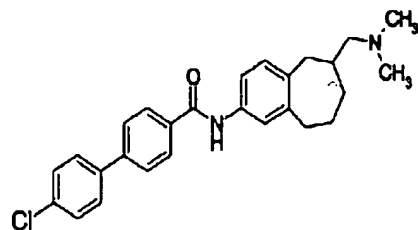
計算値: C,				77.85;	H,	7.02;	N,	6.73.
calculated value :C,				77.85 ;	H,	7.02 ;	N,	6.73 .
実	値	値	:C,	78.18;	H,	7.09;	N,	6.74.
Truth	Isao value	Value	:C,	78.18 ;	H,	7.09 ;	N,	6.74 .
ル)								
jp11)								
実施例4								6
Working Example 4								6

テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン- 2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 232】

tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptene-2-yl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【Chemical Formula 232】



参考例 51 で得た 6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.67 (3H, m), 1.85-2.20 (10H, m), 2.55-2.92 (4H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35-7.46 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 51 - [(dimethylamino) methyl] - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H-benzo making use of [a] cycloheptene -2- amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.40 - 1.67 (3 H, m), 1.85 - 2.20 (10 H, m), 2.55 - 2.92 (4 H, m), 7.15 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 - 7.46 (4 H, m), 7.56 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

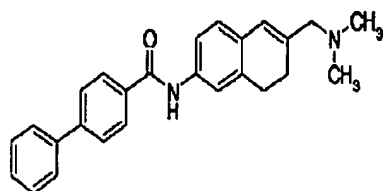
元素分析値	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O として						
elemental analysis values	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O doing						
計算値 : C,	74.90; H, 6.75; N, 6.47.						
calculated value : C,	74.90 ; H, 6.75; N, 6.47.						
実験値 : C,	74.77; H, 6.65; N, 6.43.						
experimental value : C,	74.77 ; H, 6.65; N, 6.43.						
融点 : 173	175°C (結晶化溶媒 : ジエ	ル			ル)	
melting point : 173	crystallization solvent : [jie]175 *	jp11			jp11)	

【0257】

実施例 47

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 233】



【0257】

Working Example 47

N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 233]

実施例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 51 - [(dimethylamino) methyl] - 6, 7, 8 and 9 -tetrahydro -5H-benzo making use of [a] cycloheptene -2- amine .

テル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.98 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32-7.94 (12H, m).

元素分析値	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O doing		
計算値:C,	81.64; H, 6.85;	N,	7.32.
calculated value :C,	81.64 ; H, 6.85;	N,	7.32 .
実験値:C,	81.65; H, 6.79;	N,	6.91.
experimental value :C,	81.65 ; H, 6.79;	N,	6.91 .

ラン-n-ヘキサン)

run -n- hexane)

実施例 48

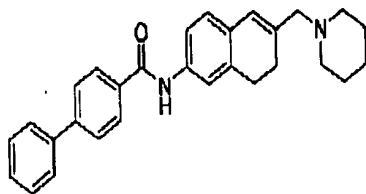
Working Example 48

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 234】

[Chemical Formula 234]



参考例 52 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.46-1.59 (6H, m), 2.31-2.36 (6H, m), 2.84 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.02 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37-7.50 (4H, m), 7.63 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 156-158 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0258】

実施例 49

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 52 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃) δ: 1.46 - 1.59 (6 H, m), 2.31 - 2.36 (6 H, m), 2.84 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 3.02 (2 H, s), 6.34 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 - 7.50 (4 H, m), 7.63 (2 H, d, J = 6.9 Hz), 7.71 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J = 8.1 Hz).

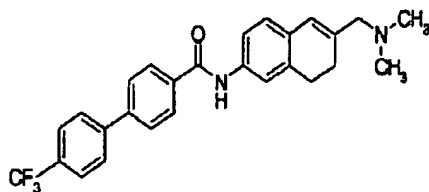
melting point : 156-158 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

[0258]

Working Example 49

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-トリフルオロメチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 235】



実施例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

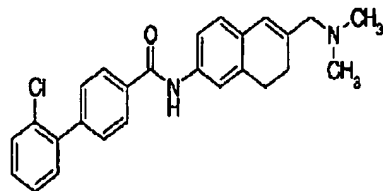
^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (d, J = 5.1 Hz), 2.86 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.70-7.79 (6H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点: 214-216 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 50

2'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 236】



実施例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (d, J = 5.1 Hz), 2.85 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.00 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31-7.57 (8H, m), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 7.8 Hz).

N-[6-[(dimethylamino)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]-4'-trifluoromethyl[1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

[Chemical Formula 235]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 Working Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 2.25 (6 H, s), 2.34 (d, J = 5.1 Hz), 2.86 (2 H, d, J = 5.1 Hz), 2.99 (2 H, s), 6.35 (1 H, s), 7.04 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (1 H, d, J = 3.3 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.70 - 7.79 (6 H, m), 7.87 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

melting point : 214-216 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 50

2'-chloro -N-[6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8-dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 236]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 Working Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 2.25 (6 H, s), 2.34 (d, J = 5.1 Hz), 2.85 (2 H, d, J = 5.1 Hz), 3.00 (2 H, s), 6.34 (1 H, s), 6.69 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 - 7.57 (8 H, m), 7.85 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J = 7.8 Hz).

元素分析値

elemental analysis values

C26H25ClN2O として

C26H25ClN2O doing

計算値:C,	74.90; H, 6.04; N,	6.72
calculated value :C,	74.90 ; H, 6.04; N,	6. 72
実験値:C,	74.49; H, 5.65; N,	6.06.
experimental value :C,	74.49 ; H, 5.65; N,	6.06 .

ヘキサン)

hexane)

【0259】

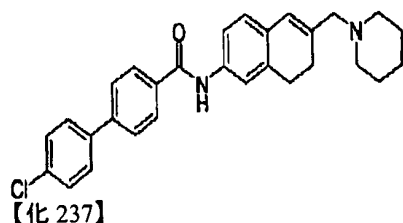
【0259】

実施例 51

Working Example 51

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide



[Chemical Formula 237]

参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (225 mg)、ピペリジン (0.16 ml) とジイソプロピルエチルアミン (0.282 ml) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) を室温で 15 時間攪拌した後、120 deg C で 2 時間加熱した。

4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide (225 mg), piperidine (0.16 ml) with N, N- dimethylformamide solution (5 ml) of diisopropyl ethylamine (0.282 ml) after 15 hours agitating with room temperature , 2 hours was heated with 120 deg C.

反応液を濃縮して得られた残さを水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。

Concentrating reaction mixture , it melted residue which it acquires in the water -ethylacetate , extracted with ethylacetate .

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。

extracted liquid was washed with saturated saline , with anhydrous magnesium sulfate after drying, the solvent was removed under vacuum .

得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: テトラヒドロフラン:n-ヘキサン=1:5) にて精製し、テトラヒドロフラン-n-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (110 mg) を得た。

It refined residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ; tetrahydrofuran : n-hexane =1:5), crystallization did from tetrahydrofuran -n-hexane and acquired title compound (110 mg).

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.61 (6H, m), 2.30-2.36 (6H, m), 2.83 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.02 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36-7.49 (4H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz).

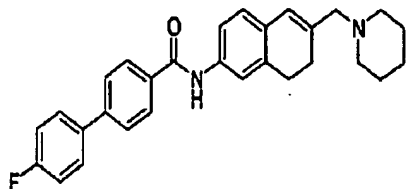
¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.26 - 1.61 (6 H, m), 2.30 - 2.36 (6 H, m), 2.83 (2 H, t, J = 8.4 Hz), 3.02 (2 H, s), 6.33 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 - 7.49 (4 H, m), 7.55 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 209-211 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 52

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 238】



参考例 52 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.45-1.58 (6H, m), 2.29-2.37 (6H, m), 2.82 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.01 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.98-7.93 (12H, m).

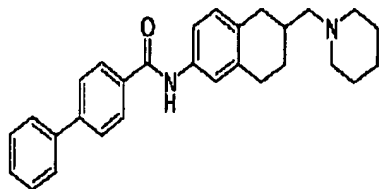
融点: 190-192 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0260】

実施例 53

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 239】



参考例 53 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37-1.60 (8H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.24-2.44 (5H, m), 2.82-2.93 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7.38-7.65 (6H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

melting point : 209-211 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

Working Example 52

4' -fluoro -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 238]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 52 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.45 - 1.58 (6 H, m), 2.29 - 2.37 (6 H, m), 2.82 (2 H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.01 (2 H, s), 6.33(1 H, s), 6.98 - 7.93 (12 H, m).

melting point : 190-192 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

[0260]

Working Example 53

N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 239]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 53 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

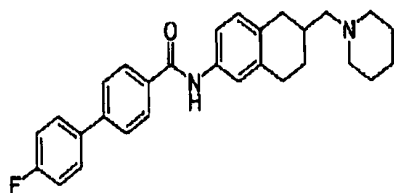
^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.37 - 1.60 (8 H, m), 1.96 - 2.00 (2 H, m), 2.24 - 2.44 (5 H, m), 2.82 - 2.93 (3 H, m), 7.09 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 - 7.33 (1 H, m), 7.38 - 7.65 (6 H, m), 7.70 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 161-162 deg C (結晶化溶媒:テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 54

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 240】



参考例 53 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.36-1.52 (8H, m), 2.29-2.31 (2H, m), 2.24-2.45 (6H, m), 2.82-2.93 (3H, m), 7.08-7.33 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.57-7.66 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.92 (2H, J = 8.1 Hz).

melting point : 161-162 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

Working Example 54

4'-fluoro -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 240]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 53 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃) ; δ: 1.36 - 1.52 (8 H, m), 2.29 - 2.31 (2 H, m), 2.24 - 2.45 (6 H, m), 2.82 - 2.93 (3 H, m), 7.08 - 7.33 (4 H, m), 7.44 (1 H, s), 7.57 - 7.66 (4 H, m), 7.74 (1 H, s), 7.92 (2 H, J = 8.1 Hz).

元素分析値 C ₂₉ H ₃₁ FN ₂ O として				
elemental analysis values C ₂₉ H ₃₁ FN ₂ O doing				
計算値: C, 78.70; H,	7.08; N, 6.33.			
calculated value :C, 78.70; H,	7.08 ; N, 6.33.			
実験値: C, 78.40; H,	7.09; N, 6.09.			
experimental value :C, 78.40; H,	7.09 ; N, 6.09.			
融点: 179-181 °C	(結晶化溶媒: 酢酸		ル)
melting point : 179-181 *	crystallization solvent : acetic acid		jp11)

【0261】

実施例 55

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

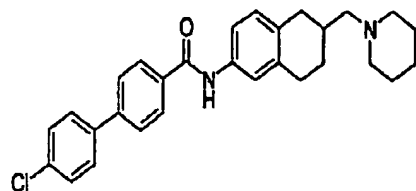
【化 241】

【0261】

Working Example 55

4'-chloro -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 241]



参考例 53 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

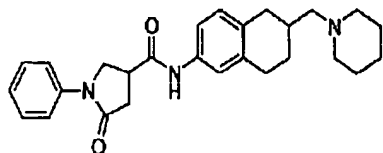
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.25-1.71 (8H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.25-2.45 (6H, m), 2.83-2.93 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30-7.32 (1H, m), 7.43- 7.45 (3H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77(1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点: 202-203 deg C (結晶化溶媒:テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 56

5-オキソ-1-フェニル-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレン-3-ピロリジンカルボキサミド

【化 242】



参考例 53 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.03-3.33(22H, m), 3.97 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J = 6.8, 7.1$ Hz), 6.91-7.63 (9H, m).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 53 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.25 - 1.71 (8 H, m), 1.95 - 2.00 (2 H, m), 2.25 - 2.45 (6 H, m), 2.83 -2.93 (3 H, m), 7.09 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 - 7.32 (1 H, m), 7.43 - 7.45 (3 H, m), 7.55 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz),7.77 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz).

melting point : 202-203 deg C (crystallization solvent :tetrahydrofuran -n- hexane)

Working Example 56

5 -oxo -1- phenyl -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 3 -pyrrolidine carboxamide

[Chemical Formula 242]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 53 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.03 - 3.33 (22 H, m), 3.97 (1 H, t, $J = 8.4$ Hz), 4.21 (1 H, dd, $J = 6.8, 7.1$ Hz), 6.91 - 7.63 (9 H, m).

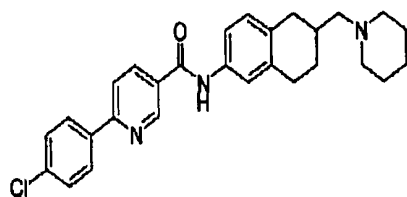
元素分析値	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₂ として				
elemental analysis values	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₂ doing				
計算値:C,	75.14; H, 7.71; N, 9.74.				
calculated value :C,	75.14 ; H, 7.71; N, 9.74.				
実験値:C,	75.01; H, 7.33; N, 9.43.				

experimental value :C,	75.01 ; H, 7.33; N, 9.43.				
融点: 16	-164 °C (結晶化溶媒:酢酸)			ル)
melting point : 16	crystallization solvent :acetic acid - 164 *			jp11)

【0262】

実施例 57

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド



【化 243】

【0262】

Working Example 57

6 - (4 -chlorophenyl) -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] nicotinamide

[Chemical Formula 243]

参考例 53 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.30-2.40 (16H, m), 2.82-2.92 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.48 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 9.11 (1H, s).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 53 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.30 - 2.40 (16 H, m), 2.82 - 2.92 (3 H, m), 7.09 (1 H, d, J= 8.1 Hz), 7.26 - 7.48 (4 H, m), 7.80 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2 H, d, J= 8.7 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 9.11 (1 H, s).

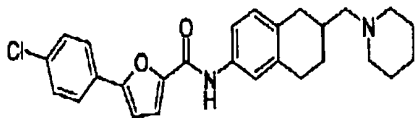
融点: 193-195 °C	(結晶化溶媒:酢酸エチル)			
melting point : 193-195 *	(crystallization solvent :ethylacetate)			
実施例58				
Working Example 58				

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フラミド

5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl]-2- [furamido]

【化 244】

[Chemical Formula 244]



参考例 53 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 53 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use

表題化合物を得た。

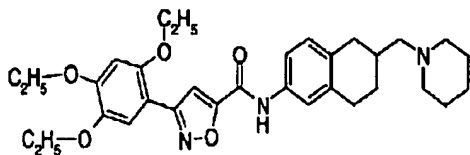
¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.23-1.61 (7H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.24-2.43 (7H, m), 2.80-2.92 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.32-7.42 (4H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, s).

[0263]

実施例 59

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル]-3-(2,4,5-トリエトキシフェニル)-5-イソキサゾールカルボキサミド

【化 245】



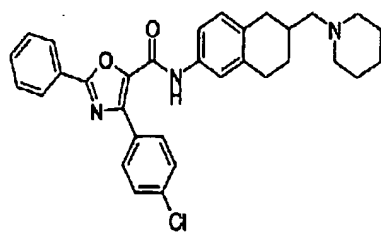
参考例 53 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.42-1.60 (18H, m), 1.97-2.36 (7H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 4.06-4.18 (6H, m), 6.58 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.16 (1H, s).

実施例 60

4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド

【化 246】



参考例 53 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.26-1.58 (7H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.22-2.35 (7H, m), 2.70-2.95

of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.23 - 1.61 (7 H, m), 1.96 - 2.00 (2 H, m), 2.24 - 2.43 (7 H, m), 2.80 - 2.92 (3 H, m), 6.75 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.07 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.32 - 7.42 (4 H, m), 7.66 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1 H, s).

[0263]

Working Example 59

N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 3 - (2, 4 and 5 -triethoxy phenyl) - 5 -isoxazole carboxamide

[Chemical Formula 245]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 53 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.42 - 1.60 (18 H, m), 1.97 - 2.36 (7 H, m), 2.80 - 2.95 (3 H, m), 4.06 - 4.18 (6 H, m), 6.58 (1 H, s), 7.09 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (1 H, s), 7.50 (1 H, s), 7.55 (1 H, s), 8.16 (1 H, s).

Working Example 60

4 - (4 -chlorophenyl) - 2 -phenyl -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 1 and 3 -oxazole -5-carboxamide

[Chemical Formula 246]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 53 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.26 - 1.58 (7 H, m), 1.90 - 2.00 (2 H, m), 2.22 - 2.35 (7 H, m), 2.70 - 2.95

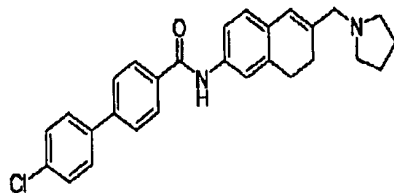
(3H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25-7.51 (7H, m), 8.04-8.32 (5H, m).

【0264】

実施例 61

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 247】



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

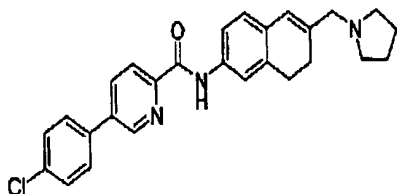
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.83 (4H, s), 2.35 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.52 (4H, s), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39-7.56 (6H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.82 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 7.5 Hz).

融点: 185-187 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 62

5-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-2-ピリジンカルボキサミド

【化 248】



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.80 (6H, s), 2.37 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.52 (4H, s), 2.87 (2H, t, J = 8.1 Hz),

(3 H, m), 7.06 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 - 7.51 (7 H, m), 8.04 - 8.32 (5 H, m).

[0264]

Working Example 61

4'-chloro -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 247]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.83 (4 H, s), 2.35 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.52 (4 H, s), 2.84 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 3.18 (2 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 - 7.56 (6 H, m), 7.66 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.82 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J = 7.5 Hz).

melting point : 185-187 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

Working Example 62

5 - (4 -chlorophenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 2 -pyridine carboxamide

[Chemical Formula 248]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.80 (6 H, s), 2.37 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.52 (4 H, s), 2.87 (2 H, t, J = 8.1

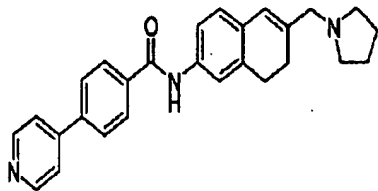
3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.48-7.61 (6H, m), 8.04 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.78 (1H, s), 9.95 (1H, s).

[0265]

実施例 63

4-(4-ピリジニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

[化 249]



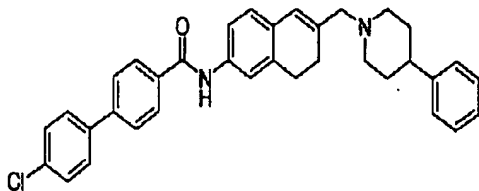
参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.79-1.83 (6H, m), 2.35 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.53 (4H, s), 2.73 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, s), 7.71-7.78 (4H, m), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (2H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 64

4'-クロロ-N-[6-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

[化 250]



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.83-2.10 (6H, m), 2.37 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.47-2.54 (1H, m), 2.86 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.03-3.10 (2H, m), 3.10 (2H, s),

Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 - 7.61 (6H, m), 8.04 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.78 (1H, s), 9.95 (1H, s).

[0265]

Working Example 63

4 - (4 -pyridinyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] benzamide

[Chemical Formula 249]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃); de: 1.79 - 1.83 (6 H, m), 2.35 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.53 (4 H, s), 2.73 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 3.18 (2 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1 H, s), 7.71 - 7.78 (4 H, m), 7.89 (1 H, s), 7.99 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

Working Example 64

4' -chloro -N- [6 - [(4 -phenyl -1- bipyridinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 250]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

¹H nmr (CDCl₃); de: 1.83 - 2.10 (6 H, m), 2.37 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.47 - 2.54 (1 H, m), 2.86 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 3.03 - 3.10 (2 H, m), 3.10 (2 H, s), 6.37 (1

JP2002003370A

6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19-7.57 (11H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz).

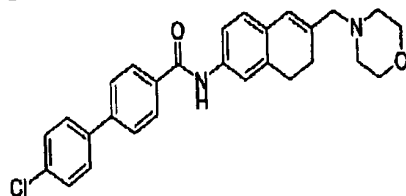
融点: 228-230 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

[0266]

実施例 65

4'-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

[化 251]



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

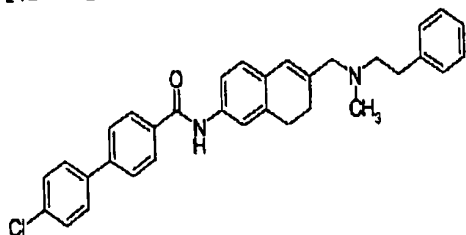
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.45 (4H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36-7.57 (6H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点: 194-196 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 66

4'-クロロ-N-(6-[[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

[化 252]



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様

H, s), 7.03 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 - 7.57 (11 H, m), 7.66 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

melting point : 228-230 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

[0266]

Working Example 65

4' -chloro -N- [6 - (4 -morpholinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 251]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

¹H nmr (CDCl₃) δ: 2.34 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 2.45 (4 H, s), 2.84 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 3.06 (2 H, s), 3.73 (4 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 - 7.57 (6 H, m), 7.67 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

melting point : 194-196 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

Working Example 66

4' -chloro -N- (6 - [[methyl (2 -phenylethyl) amino] methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl) [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 252]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7

の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.25-2.32 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.60-2.66 (2H, m), 2.77-2.83 (4H, m), 3.10 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.93-7.95 (16H, m).

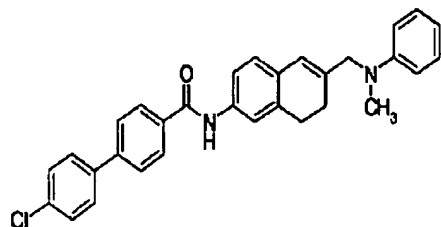
融点: 173-175 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

[0267]

実施例 67

4'-クロロ-N-[6-[(メチルアニリノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

[化 253]



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

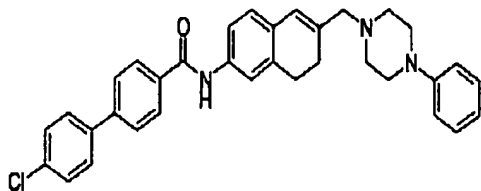
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.30 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.00 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.74-7.95 (146H, m).

融点: 177-179 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 68

4'-クロロ-N-[6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

[化 254]



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]

and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

¹H nmr (CDCl₃); δ: 2.25 - 2.32 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.60 - 2.66 (2 H, m), 2.77 - 2.83 (4 H, m), 3.10 (2 H, s), 6.32 (1 H, s), 6.93 - 7.95 (16 H, m).

melting point : 173-175 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

[0267]

Working Example 67

4' -chloro -N- [6 - [(methyl anilino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 253]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

¹H nmr (CDCl₃); δ: 2.20 - 2.30 (2 H, m), 2.25 (3 H, s), 2.85 - 2.90 (2 H, m), 3.00 (2 H, s), 6.30 (1 H, s), 6.74 - 7.95 (146 H, m).

melting point : 177-179 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

Working Example 68

4' -chloro -N- [6 - [(4 -phenyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 254]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with

ル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.37 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.62 (4h, S), 2.86 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.13 (2H, s), 3.22 (4H, s), 6.39 (1H, s), 6.85-7.95 (16H, m).

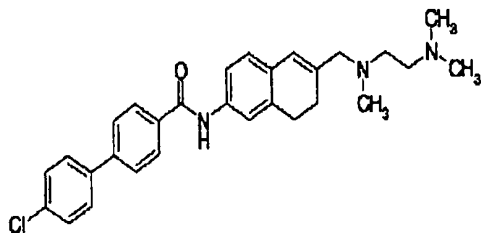
融点: 228-230 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0268】

実施例 69

4'-クロロ-N-[6-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 255】



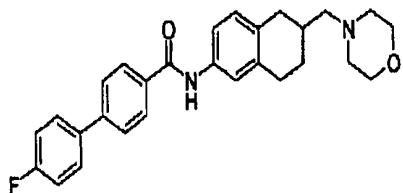
参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.44-2.50 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.07 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37-7.57 (6H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz). 融点: 156-158 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 70

4'-フルオロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 256】



Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 2.37 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.62 (4 h, S), 2.86 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.13 (2 H, s), 3.22 (4 H, s), 6.39 (1 H, s), 6.85 - 7.95 (16 H, m).

melting point : 228-230 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

【0268】

Working Example 69

4' -chloro -N- [6 - [[2 - (dimethylamino) ethyl] (methyl) amino] methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 255】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 2.25 (6 H, s), 2.26 (3 H, s), 2.33 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.44 - 2.50 (4 H, m), 2.84 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.07 (2 H, s), 6.35 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 - 7.57 (6 H, m), 7.67 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz). melting point : 156-158 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

Working Example 70

4' -fluoro -N- [6 - (4 -morpholinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 256】

参考例 57 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.29-2.45 (7H, m), 2.80-2.92 (3H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 7.07-7.33 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.56-7.66 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 57 - (4 -morpholinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.40 - 1.50 (1 H, m), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.29 - 2.45 (7 H, m), 2.80 - 2.92 (3 H, m), 3.72 - 3.75 (4 H, m), 7.07 - 7.33 (4 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.56 - 7.66 (4 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J = 8.1 Hz).

融点:	188	190	°C	(結晶化溶媒:酢酸エ	チ	ル)
melting point :	188	190	*	crystallization solvent :acetic acid [e]	jp8	jp11)

【0269】

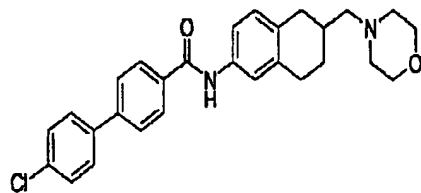
【0269】

実施例 71

Working Example 71

4'-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [6 - (4 -morpholinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide



【化 257】

[Chemical Formula 257]

参考例 57 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.32-2.45 (7H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 7.10-7.92 (12H, m).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 57 - (4 -morpholinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.40 - 1.50 (1 H, m), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.32 - 2.45 (7 H, m), 2.80 - 2.90 (3 H, m), 3.70 - 3.80 (4 H, m), 7.10 - 7.92 (12 H, m).

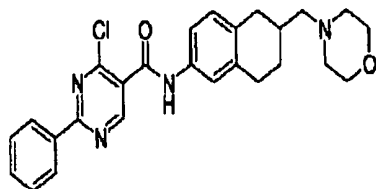
融点:	216-218 °C	(結晶化溶媒:酢酸エチル)					
melting point :	216 - 218 *	(crystallization solvent :ethylacetate)					
実施例	72						
Working Example (s)	72						

ラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド

[rahidoro] - 2 -naphthalenyl]-2- phenyl -5-pyrimidine carboxamide

【化 258】

[Chemical Formula 258]



参考例 57 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

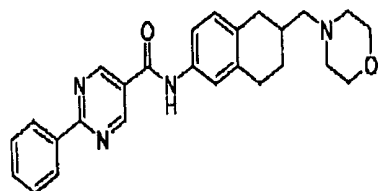
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29-2.45 (7H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 3.73 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.49-7.56 (3H, m), 8.25 (1H, s), 8.48 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 9.20 (1H, s)

【0270】

実施例 73

N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレン-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド]

【化 259】



実施例 72 で得た 4-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレン-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド]を用いて、参考例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.21-1.30 (1H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.28-2.44 (7H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.73 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.51-7.53 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.50 (2H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 9.21 (2H, s)

実施例 74

N-[6-[(ジエチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド]

【化 260】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 57 - (4 -morpholinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8-tetrahydro -2- naphthalene amine .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.40 - 1.50 (1 H, m), 1.95 - 2.05 (2 H, m), 2.29 - 2.45 (7 H, m), 2.80 - 2.95 (3 H, m), 3.73 (4 H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.10 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.42 (1 H, s), 7.49 - 7.56 (3 H, m), 8.25 (1 H, s), 8.48 (2 H, d, $J = 6.6$ Hz), 9.20 (1 H, s)

【0270】

Working Example 73

N- [6 - (4 -morpholinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 2 -phenyl -5-pyrimidine carboxamide

【Chemical Formula 259】

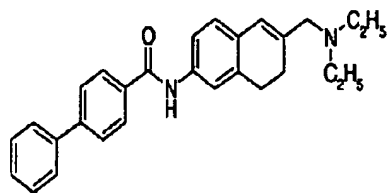
title compound was acquired by doing operation of being similar to the Reference Example 48 4 -chloro -N- where it acquires with Working Example 72 [6 - (4 -morpholinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - making use of 2-phenyl -5-pyrimidine carboxamide .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.21 - 1.30 (1 H, m), 1.93 - 2.03 (2 H, m), 2.28 - 2.44 (7 H, m), 2.80 - 2.90 (3 H, m), 3.73 (4 H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.07 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26 - 7.30 (1 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.51 - 7.53 (3 H, m), 8.00 (1 H, s), 8.50 (2 H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 9.21 (2 H, s)

Working Example 74

N- [6 - [(diethyl amino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 260】



参考例 58 で得た N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.33 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.53 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.11 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37-7.50 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

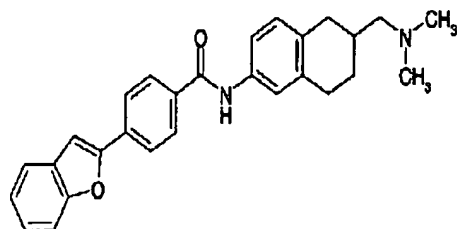
融点: 153-155 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0271】

実施例 75

4-(2-ベンゾ[b]フラニル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化 261】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: 192-194 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)

実施例 76

4-(3-メトキシベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化 262】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 N- which is acquired with Reference Example 58 [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 - dihydro - 2 - naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 - carboxamide .

^1H nmr (CDCl_3); δ : 1.24 (6 H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.33 (2 H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.53 (4 H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.84 (2 H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.11 (2 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 - 7.50 (5 H, m), 7.63 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.71 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz).

melting point : 153-155 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

【0271】

Working Example 75

4 - (2 -benzo [b] furanyl) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] benzamide

[Chemical Formula 261]

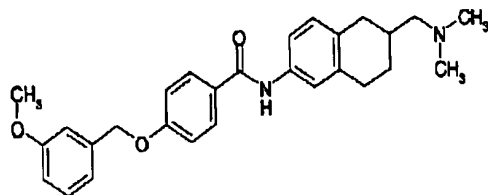
title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doing operation of being similar to Working Example 4.

melting point : 192-194 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -isopropyl ether)

Working Example 76

4 - (3 -methoxy benzyloxy) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] benzamide

[Chemical Formula 262]



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

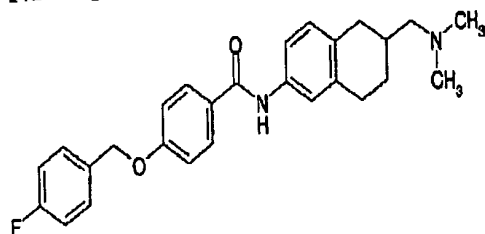
融点:102-104 deg C(結晶化溶媒:イソプロピルエーテル)

【0272】

実施例 77

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化 263】



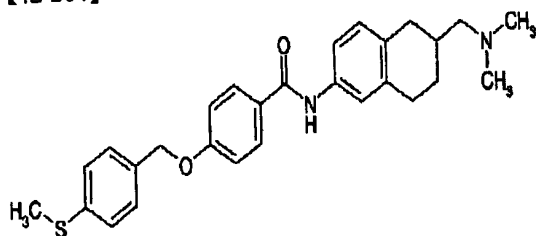
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点:165-167 deg C(結晶化溶媒:テトラヒドロフラン-ヘキサン)

実施例 78

4-[4-(メチルスルファニル)ベンジルオキシ]-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化 264】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行う

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doingoperation of being similar to Working Example 4.

melting point :102-104 deg C (crystallization solvent :isopropyl ether)

[0272]

Working Example 77

4 - (4 -fluoro benzyloxy) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetralinirru]] benzamide

[Chemical Formula 263]

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doingoperation of being similar to Working Example 4.

melting point :165-167 deg C (crystallization solvent :tetrahydrofuran -hexane)

Working Example 78

4 - [4 - (methyl sulfanyl) benzyloxy] -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetralinirru]] benzamide

[Chemical Formula 264]

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by

ことにより、表題化合物を得た。

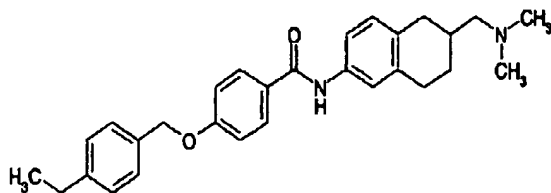
融点:162-163 deg C(結晶化溶媒:テトラヒドロフラン-ヘキサン)

【0273】

実施例 79

4-(4-エチルベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化 265】



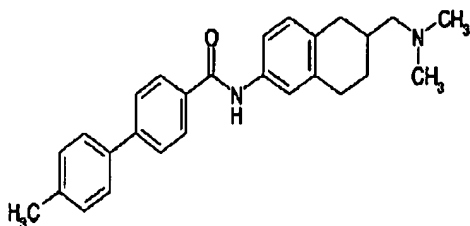
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点:120-122 deg C(結晶化溶媒:テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)

実施例 80

(4'-メチルビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化 266】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点:181-182 deg C(結晶化溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)

【0274】

実施例 81

(2',4'-ジクロロビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化 267】

doingoperation of being similar to Working Example 4.

melting point :162-163 deg C (crystallization solvent :tetrahydrofuran -hexane)

[0273]

Working Example 79

4 - (4 -ethyl benzyloxy) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] benzamide

[Chemical Formula 265]

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doingoperation of being similar to Working Example 4.

melting point :120-122 deg C (crystallization solvent :tetrahydrofuran -isopropyl ether)

Working Example 80

(4' -methylbiphenyl -4- yl) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] carboxamide

[Chemical Formula 266]

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doingoperation of being similar to Working Example 4.

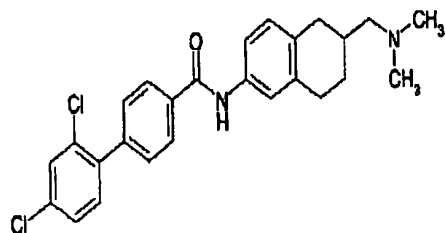
melting point :181-182 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -hexane)

[0274]

Working Example 81

(2' and 4' -dichloro biphenyl -4- yl) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] carboxamide

[Chemical Formula 267]



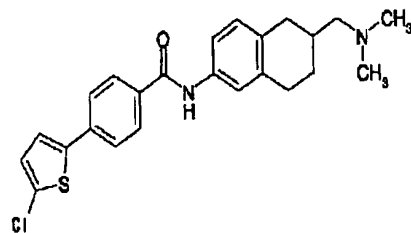
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点:188-189 deg C(結晶化溶媒:テトラヒドロフラン-ヘキサン)

実施例 82

4-(5-クロロ-2-チエニル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化 268】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

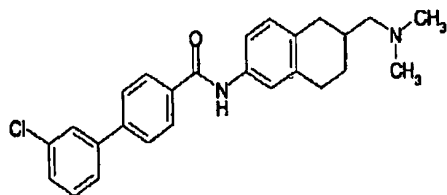
融点:167-169 deg C(結晶化溶媒:酢酸エチル-ヘキサン)

【0275】

実施例 83

(3'-クロロビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化 269】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doingoperation of being similar to Working Example 4.

melting point :188-189 deg C (crystallization solvent :tetrahydrofuran -hexane)

Working Example 82

4 - (5 -chloro -2- thienyl) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] benzamide

[Chemical Formula 268]

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doingoperation of being similar to Working Example 4.

melting point :167-169 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -hexane)

[0275]

Working Example 83

(3' -chloro biphenyl -4- yl) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] carboxamide

[Chemical Formula 269]

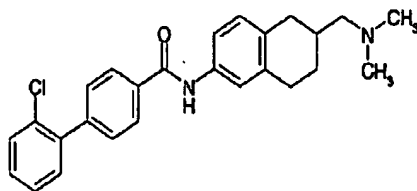
title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doingoperation of being similar to Working Example 4.

融点:138-139 deg C(結晶化溶媒:テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)

実施例 84

(2'-クロロビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化 270】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

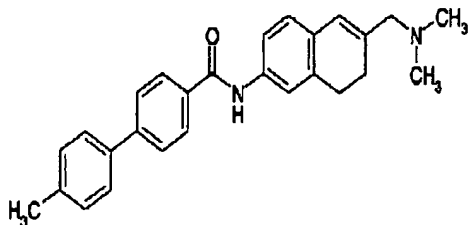
融点:176-177 deg C(結晶化溶媒:テトラヒドロフラン-ヘキサン)

【0276】

実施例 85

4'-メチル-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 271】



実施例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.41 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.98 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz).

melting point :138-139 deg C (crystallization solvent :tetrahydrofuran -isopropyl ether)

Working Example 84

(2' -chloro biphenyl -4- yl) -N- [2 - (N, N- dimethylamino) methyl -6- [tetorariniru]] carboxamide

[Chemical Formula 270]

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doing operation of being similar to Working Example 4.

melting point :176-177 deg C (crystallization solvent :tetrahydrofuran -hexane)

[0276]

Working Example 85

4' -methyl -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 271]

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 Working Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.25 (6 H, s), 2.33 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.41 (3 H, s), 2.84 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.98 (2 H, s), 6.33 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1 H, s), 7.52 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1 H, s), 7.91 (2 H, d, J = 8.1 Hz).

元素分析値

C27H28N2O として

elemental analysis values	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O doing		
計算値 : C,	81.78; H, 7.12;	N,	7.06
calculated value : C,	81.78 ; H, 7.12;	N,	7.06
実験値 : C,	81.51; H, 7.22;	N,	6.93
experimental value : C,	81.51 ; H, 7.22;	N,	6.93

ソプロピルエーテル)

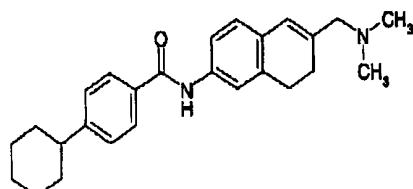
[sopuopirueeteru])

実施例 86

Working Example 86

4-シクロヘキシル-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]ベンズアミド

4 -cyclohexyl -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] benzamide



【化 272】

[Chemical Formula 272]

実施例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 Working Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.52 (4H,m), 1.71-1.96 (6H, m), 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.50-2.62 (1H, m), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (1H, brs), 7.75 (1H, s), 7.78 (2H,d, J = 8.1 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.20 - 1.52 (4 H, m), 1.71 - 1.96 (6 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.33 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.50 - 2.62 (1 H, m), 2.84 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.99 (2 H, s), 6.33 (1 H, s), 7.00 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (2 H, d, J = 8.1Hz), 7.36 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.46(1 H, brs), 7.75 (1 H, s), 7.78 (2 H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 179-181 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point : 179-181 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

【0277】

[0277]

実施例 87

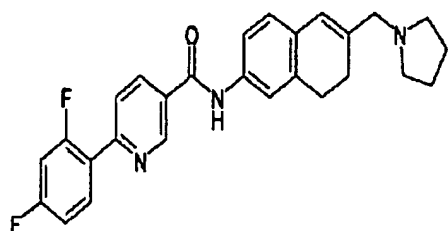
Working Example 87

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[6-[(1-ピロリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]ニコチンアミド

6 - (2 and 4 -difluoro phenyl) -N- [6 - [(1 -pyrrolidinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide

【化 273】

[Chemical Formula 273]



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81 (4H, m), 2.37 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.54 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.04 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, m), 8.13 (1H, m), 8.24 (1H, m), 9.16 (1H, s).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.81 (4 H, m), 2.37 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.54 (4 H, m), 2.86 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 3.18 (2 H, s), 6.37 (1 H, s), 6.93 (1 H, m), 7.04 (2 H, m), 7.38 (1 H, m), 7.47 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.91 (1 H, m), 8.13 (1 H, m), 8.24 (1 H, m), 9.16 (1 H, s).

元素分析値		C27H26F2N3Oとして		
elemental analysis values		C27 H26 F2 N3 O doing		
計算値:C,		72.79; H, 5.66; N, 9.43		
calculated value :C,		72.79 ; H, 5.66; N, 9.43		
実験値	:C,	72.65; H, 5.52; N, 9.73		
experimental value	:C,	72.65 ; H, 5.52; N, 9.73		

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

実施例 88

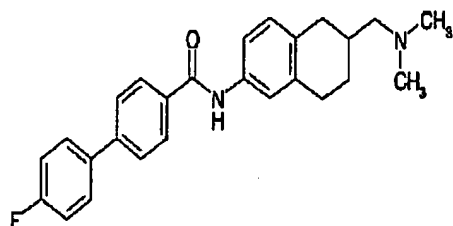
Working Example 88

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -fluoro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 274】

[Chemical Formula 274]



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doing operation of being similar to Working Example 4.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.36 (6H, s), 2.85-2.94 (3H, m), 7.13 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.41 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 2.25 - 2.45 (3 H, m), 2.36 (6 H, s), 2.85 - 2.94 (3 H, m), 7.13 (3 H, m), 7.30 (1 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.59 (2 H, m), 7.65 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J = 8.1 Hz).

元素分析値				C ₂₆ H ₂₇ N ₂ O と				て
elemental analysis values				C ₂₆ H ₂₇ N ₂ O				*
計算値:C,				77.58;	H,	6.76;	N,	6.96
calculated value :C,				77.58 ;	H,	6.76 ;	N,	6.96
実	験値	値	:C,	77.72;	H,	6.49;	N,	6.79
Truth	Isao value	Value	:C,	77.72 ;	H,	6.49 ;	N,	6.79

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru]

[0278]

[0278]

実施例 89

Working Example 89

(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド および(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

(+) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N, N - dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro - 2 - naphthalenyl] [1, 1' - biphenyl] - 4 - carboxamide and (-) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N, N - dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro - 2 - naphthalenyl] [1, 1' - biphenyl] - 4 - carboxamide

実施例 88 で得た 4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (2.00g) をキラルカラム(ダイセル社 CHIRALCEL OD 50mmD×500mmL; 移動相 n-ヘキサン:エタノール=85:15)を用いた分取 HPLC にて光学分割を行い、(+)体 (1.00g; 99.8%ee)、および(-)体 (0.89g; >99.9%ee)を粉末として得た。

4' which is acquired with Working Example 88 - fluoro - N - [6 - [(N, N - dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro - 2 - naphthalenyl] [1, 1' - biphenyl] - 4 - carboxamide (2.00 g) it did optical resolution with fraction collection HPLC which uses chiral column (Daicel corporation Chiralcel OD 50mmDX 500mmL; transfer phase n - hexane : ethanol = 85 : 15), (+) body (1.00 g; 99.8% ee), and it acquired (-) body (0.89 g ; > 99.9% ee) as powder .

得られた粉末を、それぞれ酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶して、表題化合物の(+)体 (855mg)および(-)体 (754mg)を得た。

recrystallization doing powder which it acquires, from respective ethylacetate - diisopropyl ether , (+) body of title compound (855 mg) and it acquired (-) body (754 mg) .

両化合物の比旋光度は以下のとおりである。

specific rotation of both compounds is as follows.

(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

(+) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N, N - dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro - 2 - naphthalenyl] [1, 1' - biphenyl] - 4 - carboxamide

比旋光度: [α]_D²⁰ = +50.8° C=0.494% (メタノール)

specific rotation : [α]_D²⁰ = +50.8° = 0.494% (methanol)

(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

(-) - 4' - fluoro - N - [6 - [(N, N - dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro - 2 - naphthalenyl] [1, 1' - biphenyl] - 4 - carboxamide

比旋光度: $[\alpha]_D = -51.2^\circ$ $C=0.492\%$ (メタノール)

specific rotation : $[\alpha]_D = -51.2^\circ$ $C=0.492\%$
(methanol)

実施例 90

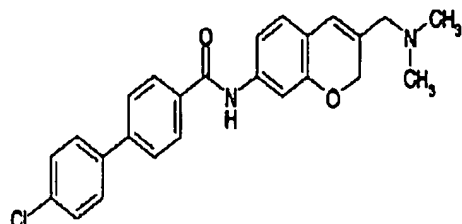
Working Example 90

4'-クロロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-chloro-N-[3-[(N,N-dimethylamino)methyl]-2H-chromene-7-yl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【化 275】

[Chemical Formula 275]



参考例 59 で得た 3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 3 it acquires with Reference Example 59 - [(N,N-dimethylamino)methyl]-2H-chromene-7-amine.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (1H, brs), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3); δ : 2.23 (6 H, s), 2.97 (2 H, s), 4.79 (2 H, s), 6.30 (1 H, s), 6.96 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (1 H, s), 7.20 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (1 H, brs), 7.93 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 199-208 deg C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

melting point : 199-208 deg C (crystallization solvent : diisopropyl ether)

【0279】

[0279]

実施例 91

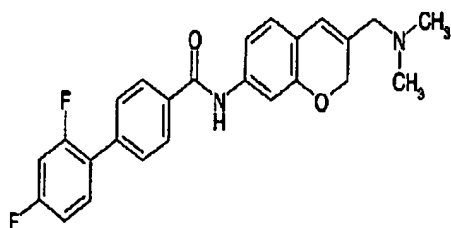
Working Example 91

2',4'-ジフルオロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2' and 4'-difluoro-N-[3-[(N,N-dimethylamino)methyl]-2H-chromene-7-yl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【化 276】

[Chemical Formula 276]



参考例 59 で得た 3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 3 it acquires with Reference Example 59 - [(N,N-dimethylamino)methyl]-2H-chromene-7-amine.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.80-7.10 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, brs), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz).

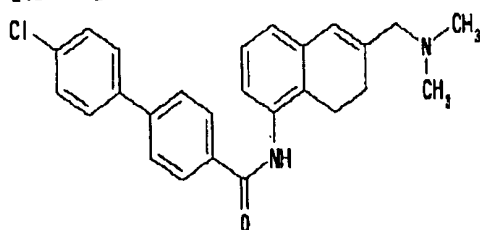
融点: 200-204 deg C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

[0280]

実施例 92

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-1-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 277】



参考例 60 で得られた 6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-1-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

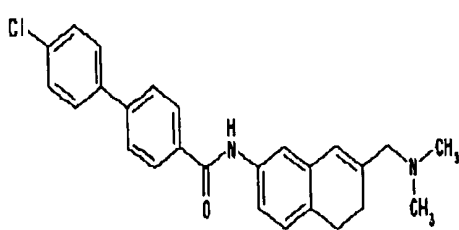
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (6H, s), 2.36 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.61 (2H, m), 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4 Hz).

融点: 193-195 deg C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例 93

4'-クロロ-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 278】



¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.23 (6 H, s), 2.97 (2 H, s), 4.78 (2 H, s), 6.29 (1 H, s), 6.80 - 7.10 (2 H, m), 6.96 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1 H, s), 7.20 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 - 7.50 (1 H, m), 7.62 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1 H, brs), 7.92 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

melting point : 200-204 deg C (crystallization solvent : diisopropyl ether)

[0280]

Working Example 92

4'-chloro -N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -1- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 277]

title compound was acquired 6 it acquires with Reference Example 60 - [(dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8 -dihydro -1- naphthalene amine , to similar to Working Example 1.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.34 (6 H, s), 2.36 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.80 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2 H, s), 6.38 (1 H, s), 6.94 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.45 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.61 (2 H, m), 7.68 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.4 Hz).

melting point : 193-195 deg C (crystallization solvent : diisopropyl ether)

Working Example 93

4'-chloro -N- [7 - [(dimethylamino) methyl] - 5 and 6 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 278]

参考例 61 で得られた 7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の方法により表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.82 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, brs), 7.97 (2H, d, J=8.4 Hz).

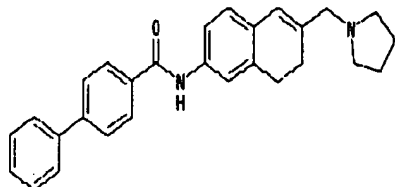
融点: 167-169 deg C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0281】

実施例 94

N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 279】



参考例 54 で得られた 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.90 (4H, m), 2.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.45-2.60 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.27-7.55 (5H, m), 7.63 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz).

With method which is similar to Working Example 1 it acquires with the Reference Example 61 - [(dimethylamino) methyl] - making use of 5 and 6 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired title compound as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.25 (6 H, s), 2.34 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.82 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.11 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.34 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.38 (1 H, s), 7.44 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1 H, brs), 7.97 (2 H, d, J=8.4 Hz).

melting point : 167-169 deg C (crystallization solvent : diisopropyl ether)

【0281】

Working Example 94

N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 279]

6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , to similar to Working Example 1 it acquired title compound as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.75 - 1.90 (4 H, m), 2.34 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.45 - 2.60 (4 H, m), 2.85 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.27 - 7.55 (5 H, m), 7.63 (2 H, d, J=7.3 Hz), 7.70 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.1 Hz).

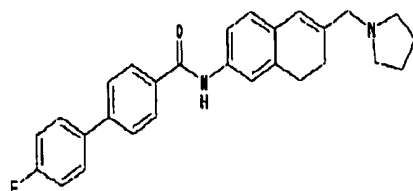
元素分析値	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O doing		
計算値: C,	82.32; H, 6.91;	N,	6.86.
calculated value :C,	82.32 ; H, 6.91;	N,	6.86 .
実験値: C,	81.99; H, 6.69;	N,	6.91.
experimental value :C,	81.99 ; H, 6.69;	N,	6.91 .

ル)

実施例 95

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 280】



参考例 54 で得られた 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.90 (4H, m), 2.35 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.45-2.60(4H, m), 2.84 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.01(1H, d, J=8.1 Hz), 7.16 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (1H, brs), 7.56-7.61 (2H, m), 7.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz).

jp11)

Working Example 95

4'-fluoro -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 280]

6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , to similar to Working Example 1 it acquired title compound as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.75 - 1.90 (4 H, m), 2.35 (2 H, t, J=8.2 Hz), 2.45 - 2.60 (4 H, m), 2.84 (2 H, t, J=8.2 Hz), 3.18(2 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.16 (2 H, t, J=8.1 Hz), 7.38 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (1 H, brs), 7.56 - 7.61 (2 H, m), 7.64(2 H, d, J=8.4 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C28H27FN2O として			
elemental analysis values	C28H27FN2O doing			
計算値:C,	78.85;	H, 6.38;	N,	6.57.
calculated value :C,	78.85 ;	H, 6.38;	N,	6.57 .
実験値:C,	78.75;	H, 6.39;	N,	6.45.
experimental value :C,	78.75 ;	H, 6.39;	N,	6.45 .

ル)

【0282】

実施例 96

N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 281】

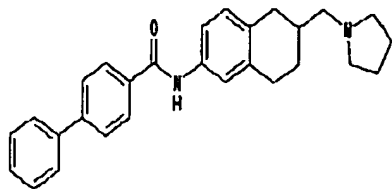
jp11)

【0282】

Working Example 96

N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 281]



参考例 55 で得られた 6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.50 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 7.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.30-7.55 (4H, m), 6.43 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.70 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.75 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 6it acquires with Reference Example 55 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalene amine ,as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.40 - 1.50 (1 H, m), 1.80 (4 H, m), 1.80 - 2.10 (1 H, m), 1.80 - 2.20 (8 H, m),3.30 - 4.00 (3 H, m), 7.29 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.25 - 7.30 (1 H, m), 7.30 - 7.55 (4 H, m), 6.43 (2 H, d, J=7.0 Hz), 7.70(2 H, t, J=8.4 Hz), 7.75 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C28H30N2O として		
elemental analysis values	C28H30N2O doing		
計算値:C,	81.91; H, 7.37;	N,	6.82.
calculated value :C,	81.91 ; H, 7.37;	N,	6.82 .
実験値:C,	81.53; H, 7.25;	N,	6.86.
experimental value :C,	81.53 ; H, 7.25;	N,	6.86 .

ル)

jp11)

実施例 97

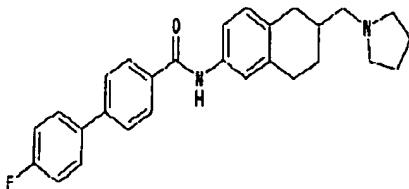
Working Example 97

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -fluoro -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 282】

[Chemical Formula 282]



参考例 55 で得られた 6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.50 (1H, m), 1.80

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 6it acquires with Reference Example 55 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalene amine ,as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.40 - 1.50 (1

(4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.15 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (1H, brs), 7.56-7.61 (2H, m), 7.62 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz).

H, m), 1.80 (4 H, m), 1.80 - 2.10 (1 H, m), 1.80 - 2.20 (8 H, m), 3.30 - 4.00 (3 H, m), 7.08 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.15 (2 H, t, J=8.4 Hz), 7.30 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (1 H, brs), 7.56 - 7.61 (2 H, m), 7.62 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値	C ₂₈ H ₂₉ FN ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₈ H ₂₉ FN ₂ O doing		
計算値:C,	78.48; H, 6.82;	N,	6.54.
calculated value :C,	78.48 ; H, 6.82;	N,	6.54 .
実験値:C,	78.18; H, 6.60;	N,	6.60.
experimental value :C,	78.18 ; H, 6.60;	N,	6.60 .

ル)

jp11)

【0283】

【0283】

実施例 98

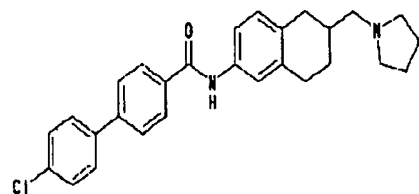
Working Example 98

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンイル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 283】

[Chemical Formula 283]



参考例 55 で得られた 6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 6it acquires with Reference Example 55 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalene amine ,as white powder

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.50 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.45 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.40 - 1.50 (1 H, m), 1.80 (4 H, m), 1.80 - 2.10 (1 H, m), 1.80 - 2.20 (8 H, m), 3.30 - 4.00 (3 H, m), 7.08 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.43 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.45 (1 H, s), 7.54 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.64 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C ₂₈ H ₂₉ CIN ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₈ H ₂₉ CIN ₂ O doing		
計算値:C,	75.57; H,	6.57; N,	6.30.

calculated value :C,	75.57 ; H,	6.57 ;	N,	6.30 .
実験値 :C,	75.26; H,	6.68;	N,	6.15.
experimental value :C,	75.26 ; H,	6.68 ;	N,	6.15 .

ル)

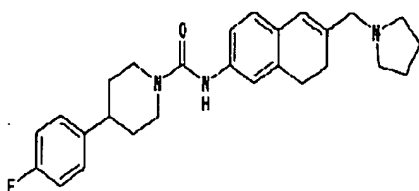
jp11)

実施例 99

Working Example 99

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

4 - (4 - fluorophenyl) -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide



【化 284】

[Chemical Formula 284]

参考例 54 で得られた 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 50mg (0.22mmol)、ピリジン 35mg (0.44mmol)をテトラヒドロフラン 3ml に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸フェニル 38mg (0.24mol)を加えた。

6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine 50mg (0.22 mmol), pyridine 35mg (0.44 mmol)was melted in tetrahydrofuran 3ml , under ice cooling , chloro carbon dioxide phenyl 38mg (0.24 mol) was added.

10 分間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物にジメチルスルホキシド 5ml を加えた。

10 min agitation later, reaction mixture was concentrated, dimethyl sulfoxide 5ml was added to residue .

室温下、攪拌しながら 4-フルオロフェニルピペリジン塩酸塩 57mg (0.26mmol)、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.066ml (0.26mmol)を加え、30 分間攪拌した。

While under room temperature , agitating, 30 minute it agitated 4 -fluorophenyl piperidine acetate 57mg (0.26 mmol),including 4 rule sodium hydroxide water solution 0.066ml (0.26 mmol) .

酢酸エチル、水を加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加えた。

It extracted including ethylacetate , water, after water wash , concentrated organic layer , added diisopropyl ether to residue .

晶出物をろ取り、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド 48mg を白色粉末として得た。

It filtered crystallized matter , washed with diisopropyl ether and 4 - (4 - fluorophenyl) -N- [6 - (1 -bipyridinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - itacquired 1 -piperidine carboxamide 48mg as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.70 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.33 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.51 (4H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.16 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.32 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.92-7.09 (4H, m), 7.15-7.20 (3H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.60 - 1.70 (2 H, m), 1.79 (4 H, m), 1.80 - 1.90 (2 H, m), 2.33 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.51 (4 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.90 - 3.10 (2 H, m), 3.16 (2 H, s), 4.18 - 4.23 (2 H, m), 6.32 (1 H, s), 6.32 (1 H, s), 6.92 - 7.09 (4 H, m), 7.15 - 7.20 (3 H, m).

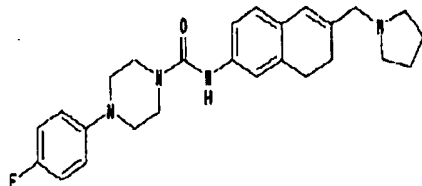
融点:182-185 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

【0284】

実施例 100

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-1-ピペラジンカルボキサミド

【化 285】



参考例 54 で得られた 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンと 4-フルオロフェニルピペラジンを用いて、実施例 99 と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.51 (4H, m), 2.80 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.13-3.16 (4H, m), 3.16 (2H, s), 3.63-3.66 (4H, m), 6.30 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.88-7.08 (6H, m), 7.19 (1H, s).

melting point :182-185 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

[0284]

Working Example 100

4 - (4 -fluorophenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperazine carboxamide

[Chemical Formula 285]

6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine and 4-fluorophenyl piperazine , to similar to Working Example 99 it acquired title compound as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 1.79 (4 H, m), 2.32 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.51 (4 H, m), 2.80 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.13 - 3.16 (4 H, m), 3.16 (2 H, s), 3.63 - 3.66 (4 H, m), 6.30 (1 H, s), 6.32 (1 H, s), 6.88 - 7.08 (6 H, m), 7.19 (1 H, s).

元素分析値	C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O として		
elemental analysis values	C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O doing		
計算値:C,	71.86; H, 7.19;	N,	12.89.
calculated value :C,	71.86 ; H, 7.19;	N,	12.89 .
実験値:C,	71.68; H, 7.35;	N,	12.65.
experimental value :C,	71.68 ; H, 7.35;	N,	12.65 .

ル)

jp11)

【0285】

[0285]

実施例 101

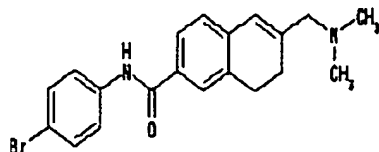
Working Example 101

N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド

N- (4 -bromophenyl) - 6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene carboxamide

【化 286】

[Chemical Formula 286]



1) 文献既知の方法 (シンセテック コミュニケーションズ, 23(21), 2965 (1993))により合成した 6-シアノ-1-テトラロン 1.30g (7.59mmol)を、濃塩酸 10ml と酢酸 20ml の混合溶液に溶解し、120 deg C で 16 時間撹拌した。

反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチルと水を加えて抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物を酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)で洗浄して、5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 1.10g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.15-2.23 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.04-3.07 (2H, m), 8.01-8.03 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.7 Hz).

2) 1)で得られた 5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 1.00g (5.26mmol)と 4-ブロモアニリン 0.90g (5.26mmol) を用いて、実施例 1 と同様にして N-(4-ブロモフェニル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 1.21g を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.14-2.23 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 3.03-3.07 (2H, m), 7.48-7.58 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.1 Hz).

3) 2)で得られた N-(4-ブロモフェニル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 1.10g (3.19mmol)をジメチルホルムアミドジエチルアセタール 30mlに溶解し、4 時間加熱還流した。

晶出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 1.21g を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.80-2.87 (4H, m), 3.07 (6H, m), 7.46-7.72 (7H, m), 7.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.53 (1H, s).

4) トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 398mg (1.87mmol)を、氷冷下、酢酸 40ml とテトラヒドロフラン 10ml の混合溶液に溶解し、3)で得られた N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 500mg (1.25mmol)を加え、1 時間撹拌した。

6-cyano-1-tetralone 1.30g where it synthesizes [shinsetekku] [komyunikeeshonzu], 23 (21), with 2965 (1993) it melted the (7.59 mmol), in mixed solution of concentrated hydrochloric acid 10ml and acetic acid 20ml, 16 hours agitated with 120 deg C. 1) literature known method

It concentrated reaction mixture, it extracted in residue including the ethylacetate and water, after water wash, concentrated organic layer, washed residue with ethylacetate -n- hexane (1: 1), it acquired 5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthalenecarboxylic acid 1.10g as white powder.

¹H-nmr (CDCl₃); de: 2.15 - 2.23 (2 H, m), 2.70 - 2.75 (2 H, m), 3.04 - 3.07 (2 H, m), 8.01 - 8.03 (1 H, m), 8.03 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, J=8.7 Hz).

2) 1) So 5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthalenecarboxylic acid 1.00g where it acquires (5.26 mmol) with 4-bromoaniline 0.90g making use of (5.26 mmol), to similar to Working Example 1 N-(4-bromophenyl) - it acquired 5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthalene carboxamide 1.21g as white powder.

¹H-nmr (CDCl₃); de: 2.14 - 2.23 (2 H, m), 2.69 - 2.73 (2 H, m), 3.03 - 3.07 (2 H, m), 7.48 - 7.58 (4 H, m), 7.71 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, J=8.1 Hz).

3) 2) So N- which is acquired (4-bromophenyl) - 5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthalene carboxamide 1.10g it melted (3.19 mmol) in dimethylformamide diethyl acetal 30ml, 4 hours heating and refluxing did.

It filtered crystallized matter, washed with ethylacetate, N-(4-bromophenyl) - 6-[(dimethylamino) methylidene] - it acquired 5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthalene carboxamide 1.21g as yellow powder.

¹H-nmr (CDCl₃); de: 2.80 - 2.87 (4 H, m), 3.07 (6 H, m), 7.46 - 7.72 (7 H, m), 7.91 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.53 (1 H, s).

4) It melted triacetoxymethylboric acid sodium 398mg (1.87 mmol), in mixed solution of under ice cooling, acetic acid 40ml and tetrahydrofuran 10ml, 1 hour it agitated 3) with N- which is acquired (4-bromophenyl) - 6-[(dimethylamino) methylidene] - 5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthalene carboxamide 500mg including (1.25 mmol).

反応液を室温下、減圧濃縮し、残留物に 2-プロパノール 50ml を加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 142mg (3.75mmol)を加えた。

2 時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分液し、有機層を濃縮した。

残留物を酢酸 20mlと濃塩酸 20mlの混合溶液に溶解し、70 deg C で 5 時間攪拌した。

反応液を濃縮し、残留物に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)にて精製し、溶出物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 234mg を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.26 (6H, s), 2.38 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.02 (2H, s), 6.42 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.55 (2H, d J=8.9 Hz), 7.61 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.76 (1H, s).

元素分析値	C ₂₀ H ₂₁ BrN ₂ O として		
elemental analysis values	C ₂₀ H ₂₁ BrN ₂ O doing		
計算値:C,	62.35; H, 5.49;	N	7.27.
calculated value :C,	62.35 ; H, 5.49;	N	7.27 .

N, 7.07.

融点:175-179 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

【0286】

実施例 102

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-N-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド

【化 287】

reaction mixture was done under room temperature , vacuum concentration , under ice cooling , sodium borohydride 142mg (3.75 mmol) was added to residue including 2 -propanol 50ml .

2 hours agitation later, it concentrated reaction mixture , separating it didin residue including sodium bicarbonate water solution , ethylacetate , concentrated organic layer .

It melted residue in mixed solution of acetic acid 20ml and concentrated hydrochloric acid 20ml , 5 hours agitated with 70 deg C.

It concentrated reaction mixture , it extracted in residue including 4 rule sodium hydroxide water solution , ethylacetate , after water wash , concentrated organic layer , refined residue with alumina column chromatography (developing solvent :ethylacetate) , washed eluted substance with diisopropyl ether , it acquired title compound 234mg as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.26 (6 H, s), 2.38 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.89 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.02 (2 H, s), 6.42 (1 H, s), 7.10 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.47 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.55 (2 H, d J=8.9 Hz), 7.61 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, J=6.7 Hz), 7.76 (1 H, s).

N, 7.07.

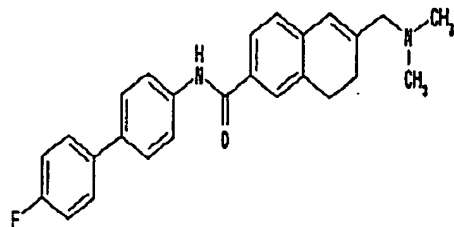
melting point :175-179 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

【0286】

Working Example 102

6 - [(dimethylamino) methyl] -N- (4' -fluoro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene carboxamide

[Chemical Formula 287]



実施例 101 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 170mg (0.44mmol)と 4-フルオロフェニルボロン酸 74mg (0.53mmol) を用いて、実施例 16 と同様の方法により、表題化合物 24mg を白色粉末として得た。

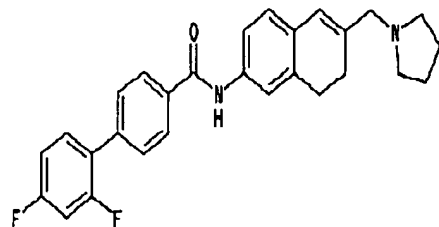
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (6H, s), 2.39 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.91(2H, t, J=8.4 Hz), 3.02 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.09-7.16 (3H, m), 7.52-7.73 (8H, m), 7.81 (1H, s).

融点:200-204 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

実施例 103

2',4'-ジフルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 288】



参考例 54 で得られた 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.90 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.45-2.60(4H, m), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.92-7.03(3H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

With method which is similar to Working Example 16 N- which isacquired with Working Example 101 (4 -bromophenyl) - 6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene carboxamide 170mg (0.44 mmol) with 4 -fluorophenyl boronic acid 74mg making use of (0.53 mmol) , it acquired title compound 24mg as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 2.27 (6 H, s), 2.39 (2 H, t, J=8.4 Hz), 2.91 (2 H, t, J=8.4 Hz), 3.02 (2 H, s), 6.43 (1 H, s), 7.09 - 7.16(3 H, m), 7.52 - 7.73 (8 H, m), 7.81 (1 H, s).

melting point :200-204 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

Working Example 103

2' and 4' -difluoro -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 288]

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 6it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , as the white powder .

¹H-nmr (CDCl₃) ;de: 1.75 - 1.90 (4 H, m), 2.36 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.45 - 2.60 (4 H, m), 2.85 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.18(2 H, s), 6.36 (1 H, s), 6.92 - 7.03 (3 H, m), 7.36 - 7.45 (2 H, m), 7.48 (1 H, s), 7.62 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.78(1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C28H26F2N2O として	
elemental analysis values	C28H26F2N2O doing	

計算値 :C,	75.66; H,	5.90;	N,	6.30.
calculated value :C,	75.66 ; H,	5.90 ;	N,	6.30 .
実験値 :C,	75.36; H,	5.92;	N,	6.10.
experimental value :C,	75.36 ; H,	5.92 ;	N,	6.10 .

ル)

jp11)

【0287】

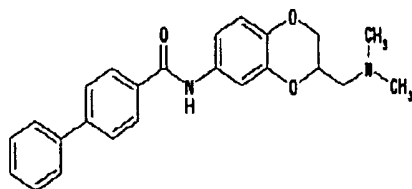
【0287】

実施例 104

Working Example 104

N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [3 - [(dimethylamino) methyl] - 2 and 3 - dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide



【化 289】

【Chemical Formula 289】

参考例 62 で得られた N,N-ジメチル-N-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 making use of N, N- dimethyl -N- [(7 -amino -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine which is acquired with Reference Example 62, as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.33 (6H, s), 2.48-2.66 (2H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.27-4.31 (2H, m), 6.86(1H, d, J=8.6 Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.31-7.32 (1H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.33 (6 H, s), 2.48 - 2.66 (2 H, m), 3.93 - 3.99 (1 H, m), 4.27 - 4.31 (2 H, m), 6.86 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.03 - 7.07 (1 H, m), 7.31 - 7.32 (1 H, m), 7.37 - 7.49 (3 H, m), 7.62 (2 H, d, J=7.0 Hz), 7.68(2 H, d, J=8.4Hz), 7.76 (1 H, s), 7.91 (2 H, d, J=8.4 Hz).

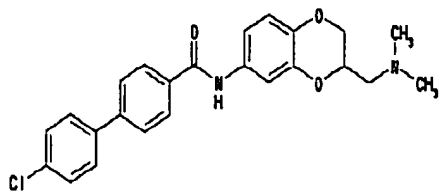
元素分析値	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ として		
elemental analysis values	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ として;SB>3</SB> doing		
計算値 :C,	74.21; H, 6.23;	N,	7.21.
calculated value :C,	74.21 ; H, 6.23;	N,	7.21 .
実験値 :C,	74.17; H, 6.23;	N,	7.01.
experimental value :C,	74.17 ; H, 6.23;	N,	7.01 .

ル)

実施例 105

4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 290】



参考例 62 で得られた N,N-ジメチル-N-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.33 (6H, s), 2.50-2.67 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.28-4.31 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.03-7.06 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.1 Hz).

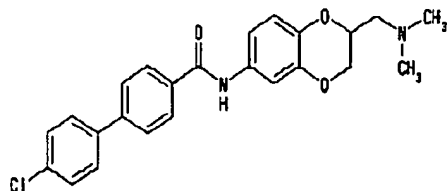
融点:158-159 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

【0288】

実施例 106

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 291】



参考例 63 で得られた N,N-ジメチル-N-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (6H, s), 2.46-2.67 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.28-4.34 (2H, m),

jp11)

Working Example 105

4' -chloro -N- [3 - [(dimethylamino) methyl] - 2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 290]

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 making use of N, N- dimethyl -N- [(7 -amino -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine which is acquired with Reference Example 62, as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.33 (6 H, s), 2.50 - 2.67 (2 H, m), 3.94 - 4.01 (1 H, m), 4.28 - 4.31 (2 H, m),6.86 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.03 - 7.06 (1 H, m), 7.31 (1 H, m), 7.44 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1 H, s),7.91 (2 H, d, J=8.1 Hz).

melting point :158-159 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

[0288]

Working Example 106

4' -chloro -N- [2 - [(dimethylamino) methyl] - 2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

[Chemical Formula 291]

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 making use of N, N- dimethyl -N- [(6 -amino -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine which is acquired with Reference Example 63, as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.34 (6 H, s), 2.46 - 2.67 (2 H, m), 3.94 - 4.01 (1 H, m), 4.28 - 4.34 (2

6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.02-7.05 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.70 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz).

H, m), 6.91 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.02 - 7.05 (1 H, m), 7.30 (1 H, m), 7.44 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.70 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値	C ₂₄ H ₂₃ CIN ₂ O ₃ として				
elemental analysis values	C ₂₄ H ₂₃ CIN ₂ O ₃ <SB>3</SB> doing				
計算値 :C,	68.16;	H,	5.48;	N,	6.62.
calculated value :C,	68.16 ;	H,	5.48 ;	N,	6.62 .
実験値 :C,	68.09;	H,	5.29;	N,	6.57.
experimental value :C,	68.09 ;	H,	5.29 ;	N,	6.57 .

ルエーテル)

jp11 ether)

実施例 107

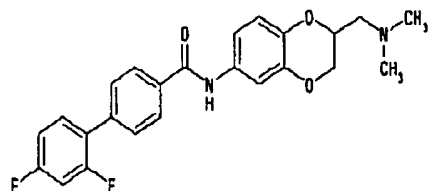
Working Example 107

2',4'-ジフルオロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

2' and 4' -difluoro -N- [2 - [(dimethylamino) methyl] - 2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 292】

[Chemical Formula 292]



参考例 63 で得られた N,N-ジメチル-N-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 making use of N, N- dimethyl -N- [(6 -amino -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] amine which is acquired with Reference Example 63, as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (6H, s), 2.50-2.63 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.91-7.03 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.34 (6 H, s), 2.50 - 2.63 (2 H, m), 3.94 - 4.01 (1 H, m), 4.28 - 4.34 (2 H, m), 6.91 (1 H, d, J=8.6 Hz), 6.91 - 7.03 (3 H, m), 7.30 (1 H, m), 7.40 - 7.50 (1 H, m), 7.61 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₃ として				
elemental analysis values	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₃ <SB>3</SB> doing				
計算値 :C,	67.91;	H,	5.22;	N,	6.60.
calculated value :C,	67.91 ;	H,	5.22 ;	N,	6.60 .

実験値 :C,	67.75;	H,	5.09;	N,	6.48.
experimental value :C,	67.75 ;	H,	5.09 ;	N,	6.48 .

融点:209-210 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

melting point :209-210 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

【0289】

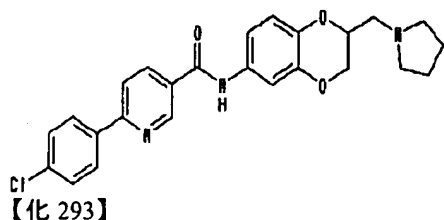
【0289】

実施例 108

Working Example 108

6-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル]ニコチンアミド

6 - (4 -chlorophenyl) -N- [2 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 and 3 -dihydro -1, 4- benzo dioxine -6-yl] nicotinamide



[Chemical Formula 293]

参考例 64 で得られた 1-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 it acquires with Reference Example 64 - making use of [(6 -amino -2, 3- dihydro -1, 4- benzo dioxine -2- yl) methyl] pyrrolidine , as white powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81 (4H, m), 2.50-2.63 (4H, m), 2.75-2.77 (2H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.72 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.20-8.25 (1H, m), 9.10 (1H, s).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.81 (4 H, m), 2.50 - 2.63 (4 H, m), 2.75 - 2.77 (2 H, m), 3.90 - 4.10 (1 H, m), 4.30 - 4.36 (2 H, m), 6.91 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.00 - 7.10 (1 H, m), 7.26 (1 H, m), 7.48 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.72 (1 H, s), 7.81 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.01 (2 H, d, J=8.6 Hz), 8.20 - 8.25 (1 H, m), 9.10 (1 H, s).

元素分析値	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ として		
elemental analysis values	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ として		
計算値 :C,	66.74; H, 5.38;	N,	9.34.
calculated value :C,	66.74 ; H, 5.38;	N,	9.34 .
実験値 :C,	66.66; H, 5.46;	N,	9.11.
experimental value :C,	66.66 ; H, 5.46;	N,	9.11 .

ルエーテル)

jp11 ether)

実施例 109

Working Example 109

N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル]

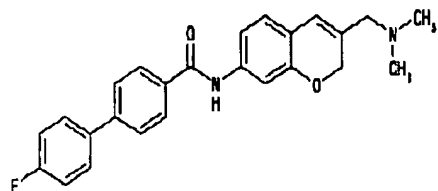
N- [3 - [(dimethylamino) methyl] - 2 H-chromene -7-yl] - 4'

ル]-4'-フルオロ[1.1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

-fluoro [1.1'-biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 294】

[Chemical Formula 294]



参考例 59 で得た 3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 3 it acquires with Reference Example 59 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.13-7.22 (4H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.23 (6 H, s), 2.97 (2 H, s), 4.79 (2 H, s), 6.30 (1 H, s), 6.96 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.13 - 7.22 (4 H, m), 7.56 - 7.61 (2 H, m), 7.65 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₂ と		て
elemental analysis values	C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₂		*

N, 6.96.

N, 6.96.

実験値:C, 74.35; H, 5.68; N, 6.74.

experimental value :C, 74.35; H, 5.68; N, 6.74.

融点:192-195 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

melting point :192-195 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

【0290】

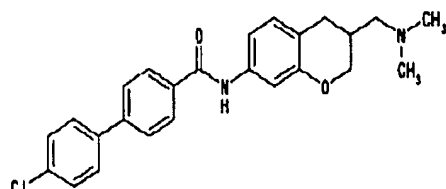
[0290]

実施例 110

Working Example 110

4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル][1.1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [3 - [(dimethylamino) methyl] - 3 and 4 -dihydro -2H-chromene -7-yl] [1.1'-biphenyl] - 4 -carboxamide



【化 295】

[Chemical Formula 295]

参考例 65 で得られた N-[(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イル)メチル]-N,N-ジメチルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

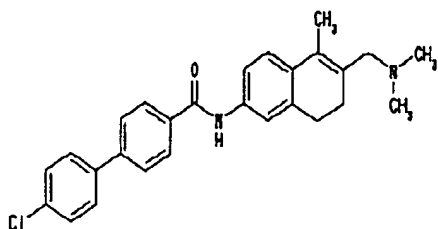
title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 N- which is acquired with Reference Example 65 [(7 -amino -3, 4- dihydro -2H-chromene -3- yl) methyl] making use of-N, Ndimethyl amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.26 (6H, s), 2.27 (3H, m), 2.47-2.51 (1H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 4.28-4.32 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz).

実施例 111

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 296】



参考例 66 で得られた 6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.09 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.31-2.37 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.08 (2H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.44-7.48 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.4 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.26 (6 H, s), 2.27 (3 H, m), 2.47 - 2.51 (1 H, m), 2.83 - 2.89 (1 H, m), 3.82 - 3.86 (1 H, m), 4.28 - 4.32 (1 H, m), 7.04 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.12 - 7.18 (2 H, m), 7.44 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J=8.4 Hz).

Working Example 111

4'-chloro-N-[6-[(dimethylamino)methyl]-5-methyl-7,8-dihydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【Chemical Formula 296】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 66 - [(dimethylamino)methyl] - making use of 5-methyl-7,8-dihydro-2-naphthalene amine.

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.09 (3 H, s), 2.27 (6 H, s), 2.31 - 2.37 (2 H, m), 2.74 - 2.79 (2 H, m), 3.08 (2 H, s), 7.27 - 7.30 (1 H, m), 7.44 - 7.48 (4 H, m), 7.56 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C27H27ClN2O として				
elemental analysis values	C27H27ClN2O doing				
計算値:C,	75.25;	H,	6.31;	N,	6.50.
calculated value :C,	75.25 ;	H,	6.31 ;	N,	6.50 .
実験値:C,	74.86;	H,	6.20;	N,	6.42.
experimental value :C,	74.86 ;	H,	6.20 ;	N,	6.42 .

ルエーテル)

jp11 ether)

【0291】

【0291】

実施例 112

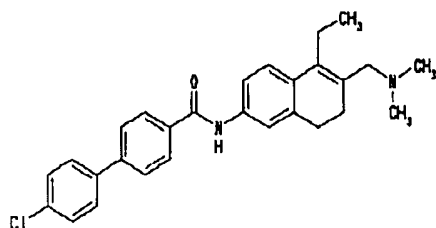
Working Example 112

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-エチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4'-chloro-N-[6-[(dimethylamino)methyl]-5-ethyl-7,8-dihydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【化 297】

[Chemical Formula 297]



参考例 67 で得られた 6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-エチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.27 (6H, s), 2.31-2.37 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.71-2.76 (2H, m), 3.08 (2H, s), 7.31 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.43-7.49 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.6 Hz).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 67 - [(dimethylamino) methyl] - making use of 5 -ethyl -7, 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.09 (3 H, t, J=7.5 Hz), 2.27 (6 H, s), 2.31 - 2.37 (2 H, m), 2.60 - 2.63 (2 H, m), 2.71 - 2.76 (2 H, m), 3.08 (2 H, s), 7.31 (1 H, d, J=9.2 Hz), 7.43 - 7.49 (4 H, m), 7.56 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.6 Hz).

元素分析値	C28H29ClN2O として			
elemental analysis values	C28H29ClN2O doing			
計算値:C,	75.57; H,	6.57;	N,	6.30.
calculated value :C,	75.57 ; H,	6.57 ;	N,	6.30 .
実験値:C,	75.41; H,	6.34;	N,	6.23.
experimental value :C,	75.41 ; H,	6.34 ;	N,	6.23 .

ルエーテル)

jp11 ether)

実施例 113

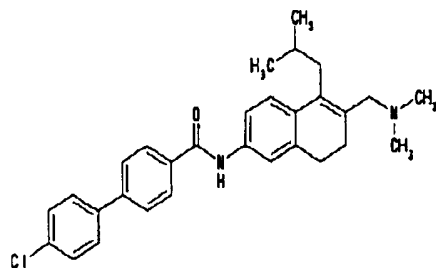
Working Example 113

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-イソブチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5 -isobutyl -7, 8-dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 298】

[Chemical Formula 298]



参考例 68 で得られた 6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-イソブチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.73-1.78 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.34 (2H, m), 2.50 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.74 (2H, m), 3.13 (2H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.45-7.48 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 68 - [(dimethylamino) methyl] - making use of 5 -isobutyl -7, 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 0.90 (6 H, d, J=6.4 Hz), 1.73 - 1.78 (1 H, m), 2.23 (6 H, s), 2.34 (2 H, m), 2.50 (2 H, d, J=7.3 Hz), 2.74(2 H, m), 3.13 (2 H, s), 7.26 - 7.30 (1 H, m), 7.45 - 7.48 (4 H, m), 7.56 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.79(1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C30H33ClN2O として			
elemental analysis values	C30H33ClN2O doing			
計算値:C,	76.17; H,	7.03;	N,	5.92.
calculated value :C,	76.17 ; H,	7.03 ;	N,	5.92 .
実験値:C,	75.91; H,	7.19;	N,	5.72.
experimental value :C,	75.91 ; H,	7.19 ;	N,	5.72 .

ルエーテル)

jp11 ether)

[0292]

[0292]

実施例 114

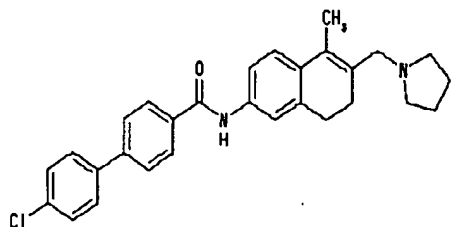
Working Example 114

4'-クロロ-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [5 -methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 299】

[Chemical Formula 299]



参考例 69 で得られた 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.54(4H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.28 (2H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.45-7.48(4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.4 Hz).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

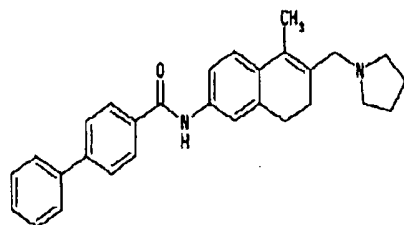
¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.79 (4 H, m), 2.11 (3 H, s), 2.30 - 2.40 (2 H, m), 2.54 (4 H, m), 2.74 - 2.79(2 H, m), 3.28 (2 H, s), 7.26 - 7.30 (1 H, m), 7.45 - 7.48 (4 H, m), 7.56 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, J=8.4 Hz).

融点:190-192 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

実施例 115

N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 300】



参考例 69 で得られた 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.35-2.40 (2H, m), 2.53 (4H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 3.28 (2H, s), 7.26-7.28 (1H, m), 7.40-7.50 (5H, m), 7.62 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

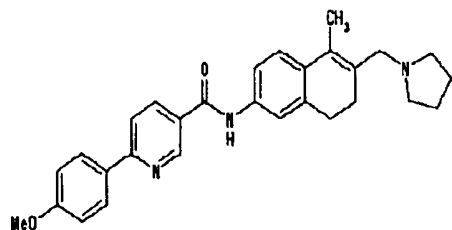
融点:169-170 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

【0293】

実施例 116

6-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化 301】



参考例 69 で得られた 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.35-2.40 (2H, m), 2.53 (4H, m), 2.70-2.77 (2H,

melting point :190-192 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

Working Example 115

N- [5 -methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 00】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.78 (4 H, m), 2.10 (3 H, s), 2.35 - 2.40 (2 H, m), 2.53 (4 H, m), 2.70 - 2.78(2 H, m), 3.28 (2 H, s), 7.26 - 7.28 (1 H, m), 7.40 - 7.50 (5 H, m), 7.62 (2 H, d, J=7.0 Hz), 7.70 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.87(1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz).

melting point :169-170 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

【0293】

Working Example 116

6 - (4 -methoxyphenyl) -N- [5 -methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide

【Chemical Formula 3 01】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.78 (4 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.35 - 2.40 (2 H, m), 2.53 (4 H, m), 2.70 -

m), 3.27 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.01 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.45-7.47 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.01 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.18-8.21 (1H, m), 9.09 (1H, m).

2.77(2 H, m), 3.27 (2 H, s), 3.88 (3 H, s), 7.01 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.26 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.45 - 7.47 (2 H, m), 7.75 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.95(1 H, s), 8.01 (2 H, d, J=8.9 Hz), 8.18 - 8.21 (1 H, m), 9.09 (1 H, m).

元素分析値	C29H31N3O2 として			
elemental analysis values	C29H31N3O2 doing			
計算値:C,	76.79; H,	6.89;	N,	9.26.
calculated value :C,	76.79 ; H,	6.89 ;	N,	9.26 .
実験値:C,	76.46; H,	6.64;	N,	9.09.
experimental value :C,	76.46 ; H,	6.64 ;	N,	9.09 .

ルエーテル)

jp11 ether)

実施例 117

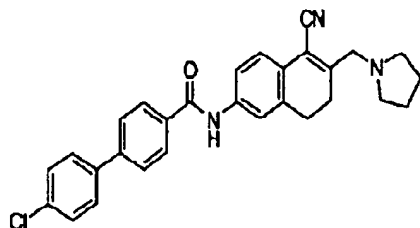
Working Example 117

4'-クロロ-N-[5-シアノ-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

4' -chloro -N- [5 -cyano -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 302】

【Chemical Formula 3 02】



参考例 70 で得られた 6-アミノ-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリルと 4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 -amino -2- where itacquires with Reference Example 70 (1 -pyrrolidinyl methyl) - 3 and 4 -dihydro -1- naphthalene carbonitrile and 4' -chloro [1, 1' -biphenyl] -making use of 4 -carboxylic acid , it acquired title compound as colorless powder .

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.56 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.49 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56-7.87 (6H, m), 8.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.40 (1H, s).

¹H nmr (DMSO -d₆);δ 1.73 (4 H, m), 2.50 (4 H, m), 2.56 (2 H, m), 2.82 (2 H, m), 3.49 (2 H, s), 7.32 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 7.57 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 - 7.87 (6 H, m), 8.07 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 10.40 (1 H, s).

FABMS(pos)	468.2	[M+H] ⁺
FABMS (pos)	468. 2	[M+H] ⁺

ルエーテル)

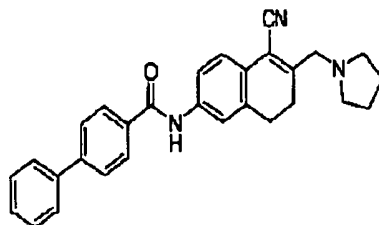
jp11 ether)

【0294】

実施例 118

N-[5-シアノ-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 303】



参考例 70 で得られた 6-アミノ-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリルと[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

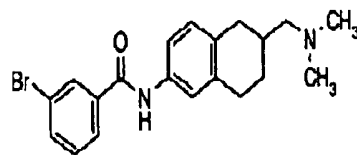
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.81 (4H, m), 2.62 (6H, m), 2.88 (2H, m), 3.56 (2H, s), 7.41 (2H, m), 7.46 (3H, m), 7.64 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.73 (3H, m), 7.88 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 8.1 Hz).

FABMS(pos)	434.2	[M+H] ⁺
FABMS (pos)	434. 2	[M+H] ⁺

ルエーテル)

実施例 119

3-ブロモ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド



【化 304】

6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンと 3-ブロモ安息香酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.31 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.17 (6H, s), 2.17-2.35(3H, m), 2.77 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (3H, m),

【0294】

Working Example 118

N-[5 -cyano -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 03】

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 -amino -2- where itacquires with Reference Example 70 (1 -pyrrolidinyl methyl) - 3 and 4 -dihydro -1- naphthalene carbonitrile making use of [1, 1' -biphenyl] - 4-carboxylic acid , it acquired title compound as colorless powder .

¹H nmr (DMSO -d₆);de 1.81 (4 H, m), 2.62 (6 H, m), 2.88 (2 H, m), 3.56 (2 H, s), 7.41 (2 H, m), 7.46 (3 H, m),7.64 (2 H, d, J = 6.9 Hz), 7.73 (3 H, m), 7.88 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, J = 8.1 Hz).

jp11 ether)

Working Example 119

3 -bromo -N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide

【Chemical Formula 3 04】

title compound was acquired 6 -amino -2- (N, N- dimethylamino) methyl tetralin and making use of 3-bromo benzoic acid , by doing operation of being similar to Working Example 1.

¹H nmr (DMSO -d₆);de: 1.31 (1 H, m), 1.89 (2 H, m), 2.17 (6 H, s), 2.17 - 2.35 (3 H, m), 2.77 (3 H, m), 7.04(1 H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (3 H, m), 7.79 (1

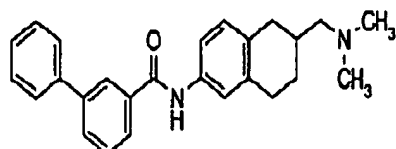
7.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13 (1H, s), 10.20 (1H, s).

【0295】

実施例 120

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化 305】



実施例 119 で得られた 3-ブromo-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミドとフェニルボロン酸を用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

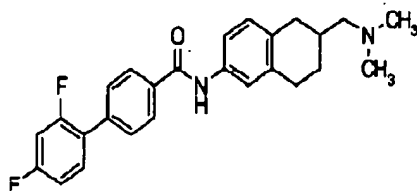
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.43 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.81 (6H, s), 2.88 (3H, m), 3.09 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.42-7.65 (6H, m), 7.78-7.95 (4H, m), 8.22 (1H, s), 10.27 (1H, s).

FABMS(pos)	385.2	[M+H] ⁺
FABMS (pos)	385. 2	[M+H] +

イソプロピルエーテル)

実施例 121

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



【化 306】

6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンと 2', 4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことに

H, d, J=8.1 Hz), 7.94 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.13 (1 H, s), 10.20 (1 H, s).

【0295】

Working Example 120

N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 3 -carboxamide

【Chemical Formula 3 05】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 16 3 -bromo -N- where it acquires with Working Example 119 making use of [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] benzamide and phenylboronic acid .

¹H nmr (DMSO -d₆);de: 1.43 (1 H, m), 2.02 (1 H, m), 2.21 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 2.81 (6 H, s), 2.88 (3 H, m),3.09 (2 H, m), 7.06 (1 H, m), 7.42 - 7.65 (6 H, m), 7.78 - 7.95 (4 H, m), 8.22 (1 H, s), 10.27 (1 H, s).

isopropyl ether)

Working Example 121

N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 2' and 4' -difluoro [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 06】

title compound was acquired 6 -amino -2- (N, N- dimethylamino) methyl tetralin and 2' and 4' -difluoro [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxylic acid , by doing

より、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.23-2.30 (3H, m), 2.86 (3H, m), 6.96 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.30 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.61 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, m).

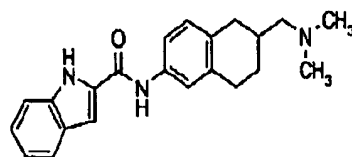
融点: 162-163 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0296】

実施例 122

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル]-1H-インドール-2-カルボキサミド

【化 307】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンと1H-インドール-2-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.32 (1H, m), 1.91 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.16-2.35 (3H, m), 2.78 (3H, m), 7.06 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.44 (4H, m), 7.66 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.05 (1H, s), 11.68 (1H, s).

FABMS(pos)	348.2	[M+H] ⁺
FABMS (pos)	348. 2	[M+H] ⁺

イソプロピルエーテル)

実施例 123

N-[6-(ジメチルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 308】

operation of beingsimilar to Working Example 1.

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.41 (1 H, m), 1.94 (2 H, m), 2.25 (6 H, s), 2.23 - 2.30 (3 H, m), 2.86 (3 H, m), 6.96(2 H, m), 7.09 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.30 (1 H, m), 7.43 (2 H, m), 7.61 (2 H, m), 7.76 (1 H, s), 7.93 (2 H, m).

melting point :162-163 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

【0296】

Working Example 122

N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 1 H-indole -2- carboxamide

【Chemical Formula 3 07】

title compound was acquired 6-amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin and 1 H-indole -2- carboxylic acid , by doing operation of being similar to Working Example 1.

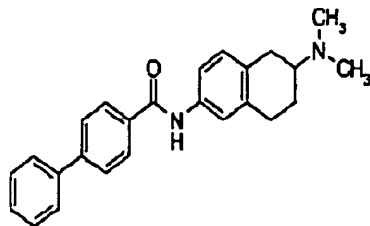
¹H nmr (DMSO -d₆);de: 1.32 (1 H, m), 1.91 (2 H, m), 2.16 (6 H, s), 2.16 - 2.35 (3 H, m), 2.78 (3 H, m), 7.06(2 H, m), 7.21 (1 H, m), 7.44 (4 H, m), 7.66 (1 H, d, J=8.1 Hz), 10.05 (1 H, s), 11.68 (1 H, s).

isopropyl ether)

Working Example 123

N- [6 - (dimethylamino) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 08】



参考例 72 で得られた N-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (10mg, 0.029mmol)と、2 規定ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.146ml, 0.293mmol)を、酢酸-テトラヒドロフラン(1:1)溶液 (0.5ml)に加え、50 deg C で 15 分間攪拌した。

反応液を室温に冷却した後、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (31mg, 0.146mmol) を加え、50 deg C で 2 時間攪拌した。

反応液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した。

水層に炭酸ナトリウムを加え、塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (1.6mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.40 (6H, s), 2.78 (5H, m), 7.11 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.32-7.50 (5H, m), 7.62 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, br), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

15 min it agitated with 50 deg C N- which is acquired with Reference Example 72 (6-oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro -2-naphthalenyl) [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide (10 mg , 0.029mmol) with, tetrahydrofuran solution (0.146 ml , 0.293mmol) of 2 normal dimethyl amine , in addition to acetic acid -tetrahydrofuran (1: 1) solution (0.5 ml).

After cooling reaction mixture in room temperature , 2 hours it agitated with 50 deg C including triacetoxo hydro sodium borate (31 mg , 0.1 46mmol).

In reaction mixture you washed with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid .

In water layer after making basic including sodium carbonate , it extracted with ethylacetate .

extracted liquid , was washed with saturated saline , after drying, solvent under vacuum was removed with anhydrous sodium sulfate .

Refining residue which it acquires with column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) of alumina B, it acquired title compound (1.6 mg).

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.68 (1 H, m), 2.27 (1 H, m), 2.40 (6 H, s), 2.78 (5 H, m), 7.11 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.32 - 7.50(5 H, m), 7.62 (2 H, m), 7.72 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1 H, br), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz).

FABMS(pos)	371.2	[M+H] ⁺
FABMS (pos)	371. 2	[M+H] ⁺

【0297】

[0297]

実施例 124

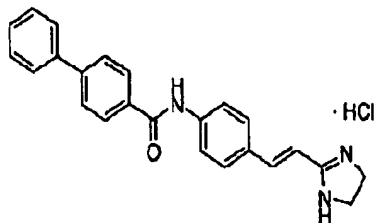
Working Example 124

N-[4-[(E)-2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド 塩酸塩

N- [4 - [(E) - 2 - (4 and 5 -dihydro -1H-imidazole -2- yl) ethenyl] phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide acetate

【化 309】

【Chemical Formula 3 09】



参考例 75 で得られた N-[4-[(E)-2-シアノエテニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド (250mg, 0.771mmol) のエタノール懸濁液に、10.1N 塩化水素-エタノール溶液 (30ml) を室温で加え、16 時間攪拌した。

溶媒を減圧下留去した後、エタノールを再度加え、エチレンジアミン (0.155ml, 2.31mmol) を室温で加え、16 時間攪拌した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した粗生成物を、水とクロロホルムで洗浄した。

これをメタノールに溶解し 1N 塩酸 (4ml) を加えた後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣に少量の水を加え、表題化合物 (124mg) を無色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, フリー塩基) δ: 3.33 (4H, m), 6.61 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.52 (5H, m), 7.83 (6H, m), 8.07 (2H, d, J = 8.4 Hz).

N- which is acquired with Reference Example 75 [4 - [(E) - 2 -cyano ethenyl] phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide it added 10.1 N hydrogen chloride -ethanol solution (30 ml) to ethanol suspension of (250 mg , 0.771mmol) , with room temperature , 16 hours agitated.

After under vacuum removing solvent , it added ethanol for thesecond time, added ethylenediamine (0.155 ml , 2.31 mmol) with room temperature , 16 hours agitated.

crude product which was precipitated including sodium bicarbonate water solution , was washed withwater and chloroform .

This was melted in methanol and after adding 1 Nhydrochloric acid (4 ml) , solvent under vacuum was removed.

In residue which it acquires including water of trace , itacquired title compound (124 mg) as colorless powder .

¹H nmr (DMSO -d₆, free base);de: 3.33 (4 H, m) , 6.61 (1 H, d, J = 16.8 Hz) , 7.15 (1 H, d, J = 16.8 Hz) , 7.52 (5 H, m) , 7.83 (6 H, m) , 8.07 (2 H, d, J= 8.4 Hz) .

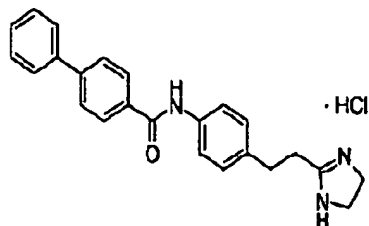
元素分析値	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O·HCl·1.5H ₂ O として	
elemental analysis values	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O·HCl·1.5H ₂ O doing	
計算値:C,	66.89; H, 5.85;	N, 9.75.
calculated value :C,	66.89 ; H, 5.85;	N, 9.75.
実験値:C,	67.16; H, 6.10;	N, 10.03.
experimental value :C,	67.16 ; H, 6.10;	N, 10.03.
実施例 12	5	
Working Example 12	5	

ニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド 塩酸塩

【化 310】

[niru]]phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide acetate

【Chemical Formula 3 10】



実施例 124 で得られた N-[4-[(E)-2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド 塩酸塩 (80mg, 0.198mmol) のメタノール懸濁液に、10% パラジウム-炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下 60 deg C で 2 時間攪拌した。

触媒をろ去した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、表題化合物 (52mg) を無色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 2.73-2.97 (4H, m), 3.37 (4H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (3H, m), 7.76 (6H, m), 8.08 (2H, d, J = 8.4 Hz).

N- which is acquired with Working Example 124 [4 - [(E) - 2 - (4 and 5-dihydro -1H-imidazole -2- yl) ethenyl] phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide acetate in the methanol suspension of (80 mg , 0.1 98mmol), 2 hours it agitated with 60 deg C under hydrogen atmosphere including 10% palladium -carbon (200 mg).

It acquired title compound (52 mg) in residue which is acquired removal by filtration after doing catalyst , under vacuum it removed solvent , including diethyl ether , as colorless powder .

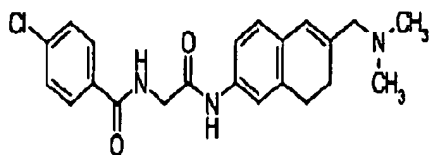
¹H nmr (DMSO -d₆); δ: 2.73 - 2.97 (4 H, m), 3.37 (4 H, s), 7.24 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (3 H, m), 7.76 (6 H, m), 8.08(2 H, d, J = 8.4 Hz).

FABMS(pos)	370[M+H] ⁺
FABMS (pos)	370 [M+H] ⁺

【0298】

実施例 126

4-クロロ-N-[2-[[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]-2-オキソエチル]ベンズアミド



【化 311】

実施例 41 の 2) で得られた 6- [(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンと 4-クロロベンゾイルグリシンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 2.18 (6H, s), 2.21 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.91 (2H, s), 4.05 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.30 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.36(2H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.92 (2H, d,

【0298】

Working Example 126

4 -chloro -N- [2 - [[6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] amino] - 2 -oxo ethyl] benzamide

【Chemical Formula 3 11】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 Working Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine and 4 -chlorobenzoyl glycine .

¹H nmr (DMSO -d₆); δ: 2.18 (6 H, s), 2.21 (2 H, m), 2.71 (2 H, m), 2.91 (2 H, s), 4.05 (2 H, d, J=5.6 Hz), 6.30 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (2 H, m), 7.58 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.92 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.94

J=8.4 Hz), 8.94 (1H, t, J=5.6 Hz), 10.00 (1H, s).

(1 H, t, J=5.6 Hz), 10.00 (1 H, s).

FABMS(pos)	398	[M+H] ⁺
FABMS (pos)	398	[M+H] ⁺

エーテル)

ether)

【0299】

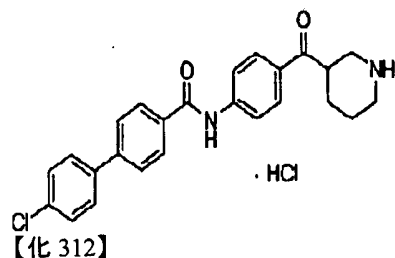
【0299】

実施例 127

Working Example 127

4'-クロロ-N-[4-(3-ピペリジニルカルボニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

4' -chloro -N- [4 - (3 -bipyridinyl carbonyl) phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide acetate



【Chemical Formula 3 12】

1) 参考例 77 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペリジンカルボキシレートと 4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、tert-ブチル 3-[4-[[[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾイル]-1-ピペリジンカルボキシレートを得た。

1) t-butyl 3- [4 - [[(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] amino] benzoyl] - 1 -piperidine carboxylate was acquired by doing operation of being similar to Working Example 1 t-butyl 3- which is acquired with Reference Example 77 (4-amino benzoyl) - 1 -piperidine carboxylate and 4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxylic acid .

FABMS(pos) 519.2 [M+H]⁺FABMS (pos) 519.2 [M+H]⁺

2) 1) で得られた tert-ブチル 3-[4-[[[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾイル]-1-ピペリジンカルボキシレート (100mg, 0.193mmol) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル (1ml) を加え、1 時間後に溶媒を減圧下留去した。

2) 1) So t-butyl 3- which is acquired [4 - [[(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] amino] benzoyl] - 1 -piperidine carboxylate in (100 mg , 0.193mmol) the solvent under vacuum was removed 1 hour later including 4 rule hydrogen chloride -ethylacetate (1 ml).

残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (73.3mg) を無色粉末として得た。

In residue including diisopropyl ether , it acquired title compound (73.3 mg) as the colorless powder .

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.56 (1H, m), 1.82 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.90 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.1Hz), 7.81 (2H, d, J=8.1Hz), 7.88 (2H, d, J=8.1Hz), 8.03 (4H, m), 8.11 (2H, d, J=8.1Hz), 9.04 (2H, br), 10.73 (1H, s).

¹H nmr (DMSO -d₆) ; δ 1.56 (1 H, m), 1.82 (2 H, m), 2.02 (1 H, m), 2.89 (1 H, m), 3.05 (1 H, m), 3.33 (2 H, m), 3.90 (1 H, m), 7.58 (2 H, d, J=8.1Hz), 7.81 (2 H, d, J=8.1Hz), 7.88 (2 H, d, J=8.1Hz), 8.03 (4 H, m), 8.11 (2 H, d, J=8.1Hz), 9.04 (2 H, br), 10.73 (1 H, s).

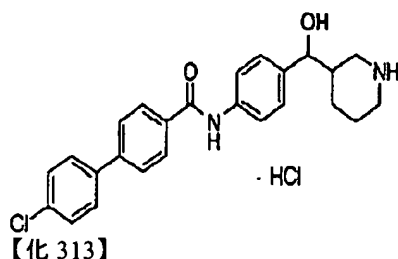
FABMS(pos)	419.2 [M+H] ⁺
------------	--------------------------

FABMS (pos)	419.2 [M+H] +
融点 : 222	225 °C (分解)
melting point : 222	225 * (Disassembly)

【0300】

実施例 128

4'-クロロ-N-[4-[ヒドロキシ(3-ピペリジニル)メチル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド塩酸塩



[0300]

Working Example 128

4' -chloro -N- [4 - [hydroxy (3 -bipyridinyl) methyl] phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide acetate

【Chemical Formula 3 13】

参考例 78 で得られた tert-ブチル 3-[[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル](ヒドロキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (100mg, 0.192mmol) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル (1ml) を加え、1 時間後に溶媒を減圧下留去した。

残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (79.8mg) を無色粉末として得た。

FABMSMS(pos) 421.2 [M+H]+

t- butyl 3- which is acquired with Reference Example 78 [[4 - [[(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] amino] phenyl] (hydroxy) methyl] - 1 -piperidine carboxylate in (100 mg , 0.1 92mmol) the solvent under vacuum was removed 1 hour later including 4 rule hydrogen chloride -ethylacetate (1 ml).

In residue including diisopropyl ether , it acquired title compound (79.8 mg) as the colorless powder .

FABMSMS (pos) 421.2 [M+H] +

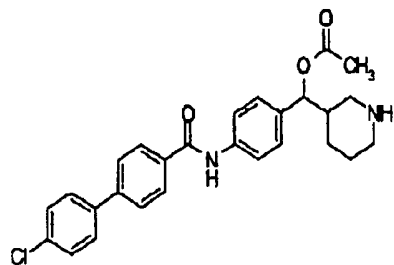
融点 :	195 °C	(分解)
melting point :	195 *	(Disassembly)
実	実施	129
Truth	Execution	129

ル]アミノ]フェニル](3-ピペリジニル)メチル アセテート

【化 314】

jp11]amino]phenyl] (3 -bipyridinyl) methyl acetate

【Chemical Formula 3 14】



実施例 128 で得られた tert-ブチル 3-[[4-[[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル](ヒドロキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (366mg, 0.702mmol) の酢酸溶液 (3.5ml) に濃硫酸 (0.0562ml) を加え、室温で 16 時間撹拌した。

反応液に酢酸エチルを加え、炭酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール=3:1) により精製して、ジイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (210mg) を得た。

t- butyl 3- which is acquired with Working Example 128 [[4 - [[(4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] amino] phenyl] (hydroxy) methyl] - 1 -piperidine carboxylate to acetic acid solution (3.5 ml) of (366 mg , 0.702mmol) 16 hours it agitated with room temperature including concentrated sulfuric acid (0.0562 ml).

In reaction mixture you washed with potassium hydrogen carbonate aqueous solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

Refining oil which it acquires with column chromatography (developing solvent ;ethylacetate -methanol =3:1) of alumina B, it acquired title compound (210 mg) by making powder with diisopropyl ether .

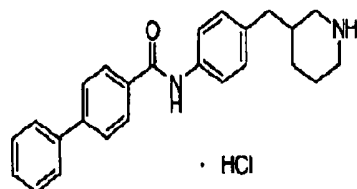
FABMS(pos)		403.2 [M+H] ⁺
FABMS (pos)		403.2 [M+H] ⁺
融点	: 200	203 °C
melting point	: 200	203 *

【0301】

実施例 130

N-[4-(3-ピペリジニルメチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド塩酸塩

【化 315】



参考例 80 で得られた tert-ブチル 3-[4-[[[1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート (100mg, 0.212mmol) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル

【0301】

Working Example 130

N- [4 - (3 -bipyridinyl methyl) phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide acetate

【Chemical Formula 3 15】

t- butyl 3- which is acquired with Reference Example 80 [4 - [([1, 1' -biphenyl] - 4 -ylcarbonyl) amino] benzyl] - 1 -piperidine carboxylate in (100 mg , 0.212mmol) the solvent under vacuum was removed 2 hours later including 4 rule

(2ml) を加え、2 時間後に溶媒を減圧下留去した。

残査にジイソプロピルエーテルを加え、粉末にすることにより表題化合物 (79mg) を得た。

hydrogen chloride -ethylacetate (2 ml).

title compound (79 mg) was acquired in residue by making powder including diisopropyl ether .

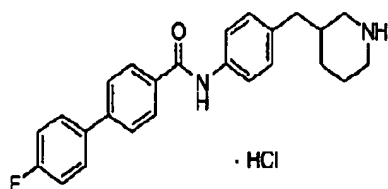
FABMS(pos)	371.3 [M+H] ⁺
FABMS (pos)	371.3 [M+H] +
融点 : 218-220 °C (分解)	
melting point : 218-220 * (Disassembly)	
実施例13	1
Working Example 13	1

[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

[1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide acetate

【化 316】

【Chemical Formula 3 16】



参考例 81 で得られた tert-ブチル 3-[4-[[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート (150mg, 0.307mmol) に4 規定塩化水素-酢酸エチル (3ml) を加え、2 時間後に溶媒を減圧下留去した。

t- butyl 3- which is acquired with Reference Example 81 [4 - [[(4' -fluoro [1, 1' -biphenyl] - 4 -yl) carbonyl] amino] benzyl] - 1 -piperidine carboxylate in (150 mg , 0.307mmol) the solvent under vacuum was removed 2 hours later including 4 rule hydrogen chloride -ethylacetate (3 ml).

残査にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (115mg) を無色粉末として得た。

In residue including diisopropyl ether , it acquired title compound (115 mg) as the colorless powder .

FABMS(pos)	389.3 [M+H] ⁺
FABMS (pos)	389.3 [M+H] +
融点	: 205 °C (分解)
melting point	: 205 * (Disassembly)

【0302】

【0302】

実施例 132

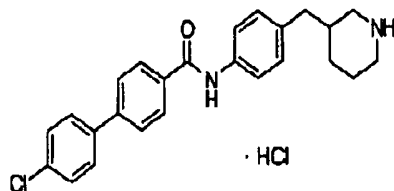
Working Example 132

4'-クロロ-N-[4-(3-ピペリジニルメチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

4' -chloro -N- [4 - (3 -bipyridinyl methyl) phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide acetate

【化 317】

【Chemical Formula 3 17】



参考例 82 で得られた tert-ブチル 3-[4-[[[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート (150mg, 0.297mmol) に4規定塩化水素-酢酸エチル (3ml) を加え、2時間後に溶媒を減圧下留去した。

残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (73.3mg) を無色粉末として得た。

In t-butyl 3-[4-[[[4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl]carbonyl]amino]benzyl]-1-piperidine carboxylate (150 mg, 0.297mmol) which is acquired with Reference Example 82 solvent under vacuum was removed 2 hours later including 4 rule hydrogen chloride -ethylacetate (3 ml).

In residue including diisopropyl ether, it acquired title compound (73.3 mg) as the colorless powder.

FABMS(pos) 405.2 [M+H]⁺融点: 200 °C (分解)

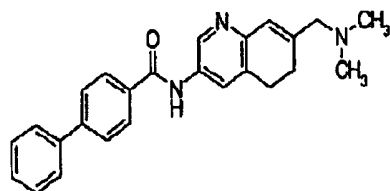
FABMS (pos) 405.2 [M+H]⁺ +melting point : 200 ° (Disassembly)

実施例133

Working Example 133

リニル[[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

[riniru] [1,1'-biphenyl]-4-carboxamide



【化 318】

【Chemical Formula 3 18】

参考例 86 で得られた N-[(3-アミノ-5,6-ジヒドロ-7-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルアミンと[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.16 (6H, s), 2.29 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.84 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.98 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.76 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.65 (1H, s), 10.39 (1H, s).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 N- which is acquired with Reference Example 86 [(3 -amino -5, 6-dihydro -7-quinolynyl) methyl] -N, N- dimethyl amine making use of [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxylic acid .

¹H nmr (DMSO -d₆) ;δ 2.16 (6 H, s), 2.29 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.84 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.98 (2 H, s), 6.40 (1 H, s), 7.42 (1 H, m), 7.51 (2 H, m), 7.76 (2 H, d, J=7.2 Hz), 7.84 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (1 H, s), 8.06 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.65 (1 H, s), 10.39 (1 H, s).

FABMS(pos) 384.2

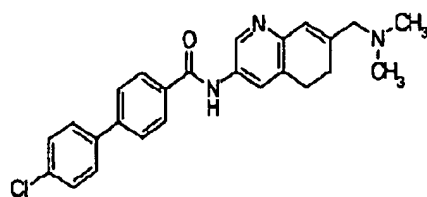
[M+H]⁺

FABMS (pos) 384. 2	[M+H] +
融点 : 202-203 °C	
melting point : 202-203 *	

【0303】

実施例 134

4'-クロロ-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



【化 319】

【0303】

Working Example 134

4' -chloro -N- [7 - [(dimethylamino) methyl] - 5 and 6 - dihydro -3- quinoliny l] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 19】

参考例 86 で得られた N-[(3-アミノ-5,6-ジヒドロ-7-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルアミンと 4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 2.17 (6H, s), 2.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1H, s), 8.08 (2H, d, J=8.4Hz), 8.66 (1H, s), 10.41 (1H, s).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 N- which is acquired with Reference Example 86 [(3 -amino -5, 6-dihydro -7-quinoliny l) methyl] -N, N- dimethyl amine and 4'-chloro [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxylic acid .

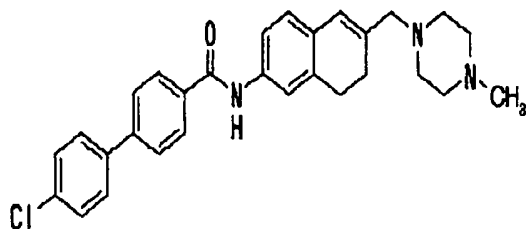
¹H nmr (DMSO -d₆) ;δ: 2.17 (6 H, s), 2.31 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.85 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2 H, s), 6.41 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.86 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1 H, s), 8.08 (2 H, d, J=8.4Hz), 8.66 (1 H, s), 10.41 (1 H, s).

FABMS(pos) 418.2	[M+H] ⁺
FABMS (pos) 418. 2	[M+H] +
融点 : 220-222 °C	
melting point : 220-222 *	
実施例 135	
Working Example 135	

7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

7 and 8 -dihydro -2- naphthaleny l] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 320】



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.25-2.50 (10H, m), 2.83 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.07 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

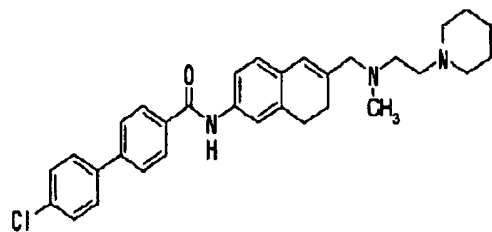
融点: 220-222 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0304】

実施例 136

4'-クロロ-N-[6-[[メチル[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 321】



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.77 (6H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.52-2.63 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.08 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【Chemical Formula 3 20】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3 ; $\text{SB} \rightarrow \text{SB}$); δ : 2.30 (3 H, s), 2.25 - 2.50 (10 H, m), 2.83 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.07 (2 H, s), 6.35 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (1 H, s), 7.55 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz).

melting point : 220-222 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

【0304】

Working Example 136

4' -chloro -N- [6 - [[methyl [2 - (1 -bipyridinyl) ethyl] amino] methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 21】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3); δ : 1.72 - 1.77 (6 H, m), 2.25 - 2.36 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.52 - 2.63 (8 H, m), 2.84 (2 H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.08 (2 H, s), 6.35 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (1 H, s), 7.55 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz).

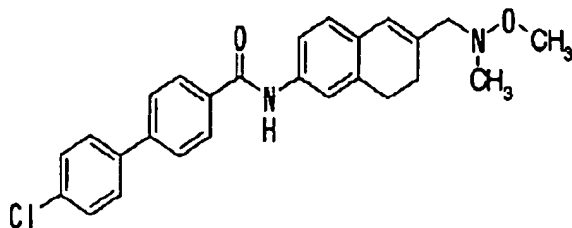
Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点: 165-167 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 137

4'-クロロ-N-[6-[[メトキシ(メチル)アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 322】



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.41 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.61 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.37 (2H, s), 3.52 (3H, s), 6.39 (1H, s), 7.03 (1H, d J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

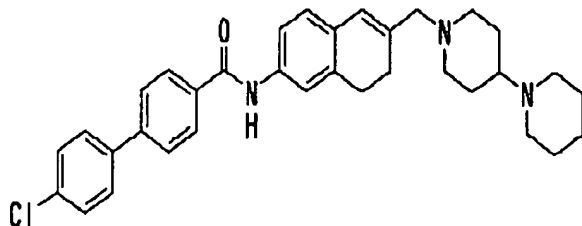
融点: 190-192 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0305】

実施例 138

4'-クロロ-N-[6-[[4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 323】



参考例 56 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

Hz).

melting point : 165-167 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran -n- hexane)

Working Example 137

4' -chloro -N- [6 - [[methoxy (methyl) amino] methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 22】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.41 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.61 (3 H, s), 2.86 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 3.37 (2 H, s), 3.52 (3 H, s), 6.39 (1 H, s), 7.03 (1 H, d J = 8.1 Hz), 7.36 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.55 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

melting point : 190-192 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -n- hexane)

【0305】

Working Example 138

4' -chloro -N- [6 - [[4 - (1 -bipyridinyl) - 1 -bipyridinyl] methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 23】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 51 4' which is acquired with

ル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

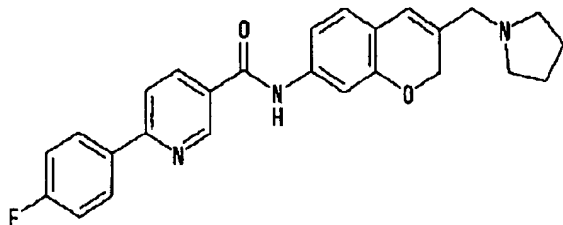
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45-1.96 (12H, m), 2.29-2.34 (3H, m), 2.57 (4H, s), 2.83 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.96-3.03 (4H, m), 6.32 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点: 232-234 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例 139

6-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ニコチンアミド

【化 324】



参考例 87 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70(4H, s), 2.43 (4H, s), 3.12 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29-7.40 (4H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.22-8.39 (3H, m), 9.15 (1H, s), 10.40 (1H, s).

融点: 233-235 deg C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0306】

実施例 140

4-ブromo-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化 325】

Reference Example 56 -chloro -N- [6 - (chloromethyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.45 - 1.96 (12 H, m), 2.29 - 2.34 (3 H, m), 2.57 (4 H, s), 2.83 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.96 - 3.03 (4 H, m), 6.32 (1 H, s), 7.00 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1 H, s), 7.55 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

melting point : 232-234 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -n- hexane)

Working Example 139

6 - (4 -fluorophenyl) -N- [3 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] nicotinamide

【Chemical Formula 3 24】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 3 it acquires with Reference Example 87 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.70 (4 H, s), 2.43 (4 H, s), 3.12 (2 H, s), 4.73 (2 H, s), 6.37 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 - 7.40 (4 H, m), 8.15 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 8.22 - 8.39 (3 H, m), 9.15 (1 H, s), 10.40 (1 H, s).

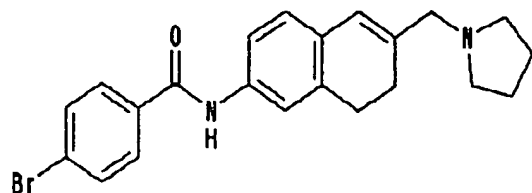
melting point : 233-235 deg C (crystallization solvent : tetrahydrofuran - n- hexane)

[0306]

Working Example 140

4 -bromo -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] benzamide

【Chemical Formula 3 25】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

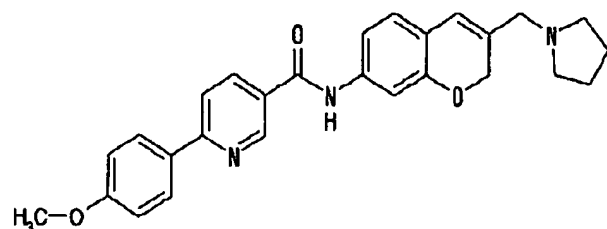
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (4H, s), 2.35 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.52 (4H, s), 2.83 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.17 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, s), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s).

融点: 135-137 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例 141

6-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ニコチンアミド

【化 326】



参考例 87 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70 (4H, s), 2.44 (4H, s), 3.12 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.12 (1H, s), 10.34 (1H, s).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.79 (4 H, s), 2.35 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.52 (4 H, s), 2.83 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 3.17 (2 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.99 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1 H, s), 7.60 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1 H, s).

melting point : 135-137 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -n- hexane)

Working Example 141

6 - (4 -methoxyphenyl) -N- [3 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] nicotinamide

【Chemical Formula 3 26】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 3 it acquires with Reference Example 87 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.70 (4 H, s), 2.44 (4 H, s), 3.12 (2 H, s), 3.84 (3 H, s), 4.73 (2 H, s), 6.37 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2 H, t, J = 8.7 Hz), 7.29 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 8.16 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 8.32 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 9.12 (1 H, s), 10.34 (1 H, s).

元素分析値	C27H27N3O3 として			
elemental analysis values	C27H27N3O3\pm3\pm3; doing			
計算値:C,	73.45;	H, 6.16;	N,	9.52.

calculated value :C,	73.45 ;	H, 6.16;	N,	9.52 .
実験値 :C,	73.02;	H, 6.27;	N,	9.33.
experimental value :C,	73.02 ;	H, 6.27;	N,	9.33 .

ラン- n-ヘキサン)

run - n- hexane)

【0307】

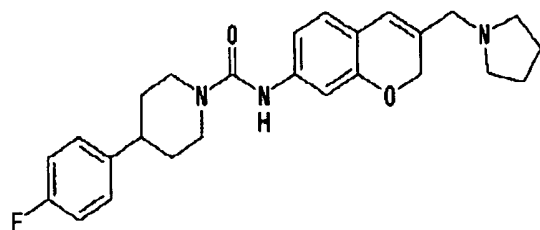
【0307】

実施例 142

Working Example 142

4-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-1-ピペリジンカルボキサミド

4 - (4 -fluorophenyl) -N- [3 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] - 1 -piperidine carboxamide



【化 327】

【Chemical Formula 3 27】

参考例 87 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 3 it acquires with Reference Example 87 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69- 1.91 (8H, m), 2.49 (4H, s), 2.70 (1H, t, J = 12.0 Hz), 2.97 (2H, t, J = 12.0 Hz), 3.12 (2H, s), 4.19 (2H, d, J = 13.0Hz), 4.76 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.82-7.03 (5H, m), 7.16 (2H, dd, J = 5.4, 8.4 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.69 - 1.91 (8 H, m), 2.49 (4 H, s), 2.70 (1 H, t, J = 12.0 Hz), 2.97 (2 H, t, J = 12.0 Hz), 3.12 (2 H, s), 4.19 (2 H, d, J = 13.0 Hz), 4.76 (2 H, s), 6.26 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 6.82 - 7.03 (5 H, m), 7.16 (2 H, dd, J = 5.4, 8.4 Hz).

融点: 176-178 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point : 176-178 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

実施例 143

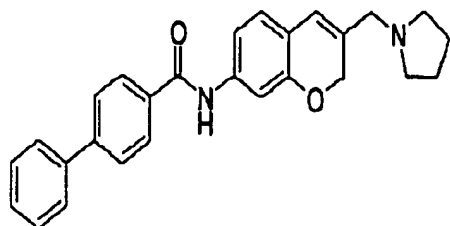
Working Example 143

N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

N- [3 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 328】

【Chemical Formula 3 28】



参考例 87 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (4H, s), 2.50 (4H, s), 3.15 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.50 (3H, m), 7.61-7.70 (4H, m), 7.82 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 3 it acquires with Reference Example 87 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.79 (4 H, s), 2.50 (4 H, s), 3.15 (2 H, s), 4.81 (2 H, s), 6.30 (1 H, s), 6.95 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1 H, s), 7.20 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 - 7.50 (3 H, m), 7.61 - 7.70 (4 H, m), 7.82 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J = 8.1 Hz).

融点:	198	200	°C	(結晶化溶媒:	酢酸エ	チ	ル)
melting point :	198	200	*	crystallization solvent :	acetic acid [e]	jp8	jp11)

【0308】

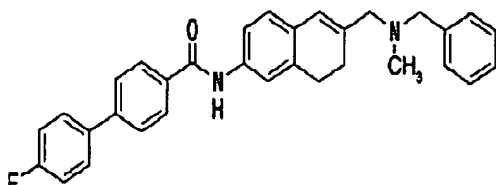
実施例 144

N-[6-[(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【0308】

Working Example 144

N- [6 - [(N- benzyl -N- methylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 4' -fluoro [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide



【化 329】

【Chemical Formula 3 29】

参考例 88 で得た 6-[(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20 (3H, s), 2.38 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.85 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.09 (2H, s), 3.52 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13-7.66 (13H, m), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点: 143-145 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 88 - [(N- benzyl -N- methylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 2.20 (3 H, s), 2.38 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 2.85 (2 H, t, J = 8.1 Hz), 3.09 (2 H, s), 3.52 (2 H, s), 6.39 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 - 7.66 (13 H, m), 7.84 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

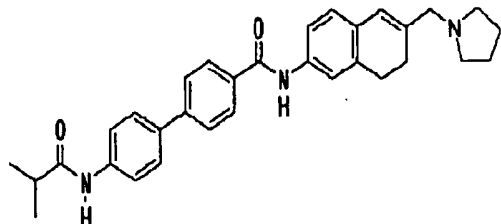
melting point : 143-145 deg C (crystallization solvent :

-n-ヘキサン)

実施例 145

4'-イソブチリルアミノ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 330】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

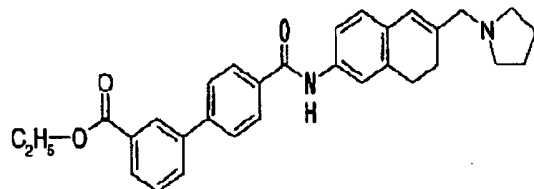
MS m/z 494.4 (MH⁺).

【0309】

実施例 146

4'-[[[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸エチル

【化 331】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

ethylacetate -n- hexane)

Working Example 145

4' -isobutyryl amino -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 30】

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquireswith Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as amorphous condition powder .

MS m/z 494.4 (MH⁺).

【0309】

Working Example 146

4' - [[[6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] amino] carbonyl] [1, 1' -biphenyl] - 3 -carboxylic acid ethyl

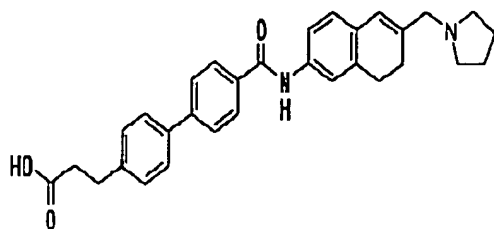
【Chemical Formula 3 31 】

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquireswith Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as amorphous condition powder .

MS m/z	481.4	(MH ⁺).
MS m/z	481.4	(MH ⁺).
実施例 1	47	
Working Example 1	47	

ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロピオン酸

【化 332】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

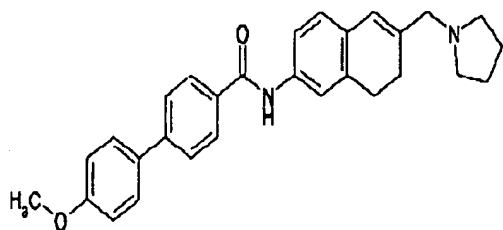
MS m/z 481.4 (MH⁺).

【0310】

実施例 148

4'-メトキシ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 333】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.52 (4H, m), 2.86 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.18 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.00-7.03 (3H, m), 7.26 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.78 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.2 Hz).

naphthalenyl]amino]carbonyl][1,1'-biphenyl]-4-yl]propanoic acid

【Chemical Formula 3 32】

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as powder .

MS m/z 481.4 (MH⁺).

[0310]

Working Example 148

4' -methoxy -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 33】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.80 (4 H, m), 2.36 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.52 (4 H, m), 2.86 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.18 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.00 - 7.03 (3 H, m), 7.26 (1 H, m), 7.38 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.58 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.90 (2 H, d, J=8.2 Hz).

元素分析値	C29H30N2O2 として		
elemental analysis values	C29H30N2O2 doing		
計算値:C,	79.42; H, 6.89;	N,	6.39.

calculated value :C,	79.42 ; H, 6.89;	N,	6.39 .
実験値:C,	79.21; H, 6.88;	N,	6.35.
experimental value :C,	79.21 ; H, 6.88;	N,	6.35 .

ソプロピルエーテル)

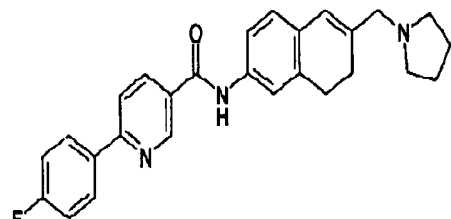
[sopuopirueeteru])

実施例 149

Working Example 149

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-[(1-ピロリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

6 - (4 -fluorophenyl) -N- [6 - [(1 -pyrrolidinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide



【化 334】

【Chemical Formula 3 34】

参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.53 (4H, m), 2.86 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.16-7.30 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.77-7.82 (2H, m), 8.06 (2H, dd, J=8.9, 5.3 Hz), 8.25 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 9.11 (1H, d, J=2.0 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.81 (4 H, m), 2.36 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.53 (4 H, m), 2.86 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2 H, s), 6.37 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.16 - 7.30 (3 H, m), 7.47 (1 H, s), 7.77 - 7.82 (2 H, m), 8.06 (2 H, dd, J=8.9, 5.3 Hz), 8.25 (1 H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 9.11 (1 H, d, J=2.0 Hz).

元素分析値	C27H26FN3O として		
elemental analysis values	C27H26FN3O doing		
計算値:C,	75.85; H, 6.13;	N,	9.83.
calculated value :C,	75.85 ; H, 6.13;	N,	9.83 .
実験値:C,	75.71; H, 5.93;	N,	9.75.
experimental value :C,	75.71 ; H, 5.93;	N,	9.75 .

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

【0311】

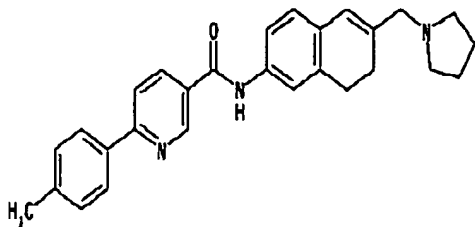
【0311】

実施例 150

Working Example 150

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-[(1-ピロリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化 335】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

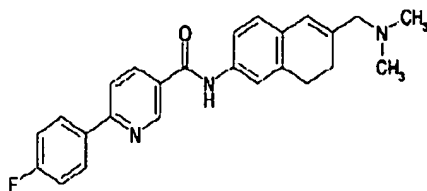
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.43 (3H, s), 2.53 (4H, m), 2.86 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.19 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.25-7.39 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.96 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.1, 2.3 Hz), 9.12 (1H, d, J=2.3 Hz).

融点: 235-236 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 151

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド

【化 336】



参考例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.86 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.17 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.47 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.83 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=8.4, 6.7 Hz), 8.25 (1H, d, J=6.7 Hz), 9.12 (1H, s).

6-(4-methylphenyl)-N-[6-[(1-pyrrolidinyl)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]nicotinamide

【Chemical Formula 3 35】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1-pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro-2-naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.81 (4 H, m), 2.36 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.43 (3 H, s), 2.53 (4 H, m), 2.86 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.19 (2 H, s), 6.37 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.25 - 7.39 (3 H, m), 7.47 (1 H, s), 7.82 (2 H, m), 7.96 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.23 (1 H, dd, J=8.1, 2.3 Hz), 9.12 (1 H, d, J=2.3 Hz).

melting point : 235-236 deg C (crystallization solvent : ethylacetate - diisopropyl ether)

Working Example 151

N-[6-[(dimethylamino)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]-6-(4-fluorophenoxy)nicotinamide

【Chemical Formula 3 36】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 Reference Example 41 2) with 6 it acquires - [(N,N-dimethylamino)methyl] - making use of 7 and 8-dihydro-2-naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.25 (6 H, s), 2.34 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.86 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2 H, s), 6.35 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.17 (2 H, m), 7.26 (1 H, m), 7.39 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.47 (1 H, s), 7.78 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.83 (1 H, s), 8.06 (1 H, dd, J=8.4, 6.7 Hz), 8.25 (1 H, d, J=6.7 Hz), 9.12 (1 H, s).

元素分析値	C ₂₅ H ₂₄ FN ₃ O として		
elemental analysis values	C ₂₅ H ₂₄ FN ₃ O doing		
計算値:C,	74.79; H, 6.03;	N,	10.47.
calculated value :C,	74.79 ; H, 6.03;	N,	10.47 .
実験値:C,	74.74; H, 5.95;	N,	10.24.
experimental value :C,	74.74 ; H, 5.95;	N,	10.24 .

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru)]

【0312】

[0312]

実施例 152

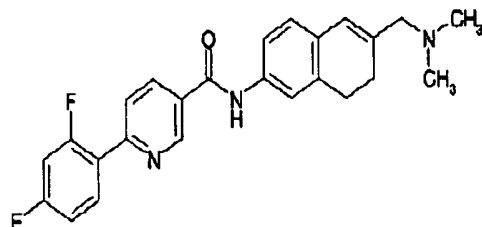
Working Example 152

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

6 - (2 and 4 -difluoro phenyl) -N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide

【化 337】

【Chemical Formula 3 37】



参考例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 Reference Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.90-7.06 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.47 (1H, s), 7.80-7.90 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=15.3, 8.8 Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 9.15 (1H, d, J=1.7 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 2.25 (6 H, s), 2.34 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.85 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.90 - 7.06(3 H, m), 7.39 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.47 (1 H, s), 7.80 - 7.90 (2 H, m), 8.10 (1 H, dd, J=15.3, 8.8 Hz), 8.23 (1 H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 9.15 (1 H, d, J=1.7 Hz).

元素分析値	C25H23F2N3O として			
elemental analysis values	C25H23F2N3O doing			
計算値:C,	71.58;	H, 5.53;	N,	10.02.
calculated value :C,	71.58 ;	H, 5.53;	N,	10.02 .
実験値:C,	71.50;	H, 5.49;	N,	9.61.

experimental value :C,	71.50 ;	H, 5.49;	N,	9.61 .
------------------------	---------	----------	----	--------

ソプロピルエーテル)

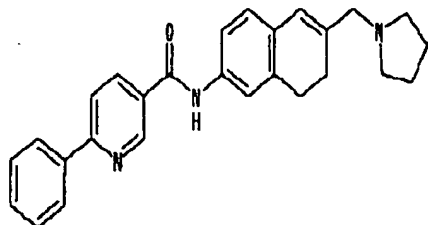
[sopuopirueeteru)]

実施例 153

Working Example 153

6-フェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

6 -phenyl -N- [6 - (1 -pyrrolidiny l methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide



【化 338】

【Chemical Formula 3 38】

参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidiny l methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.53 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.37-7.53 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.86 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 9.13 (1H, d, J=2.2 Hz).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.53 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.37 - 7.53 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.86 (1H, d, J=6.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 9.13 (1H, d, J=2.2 Hz).

元素分析値	C27H27N3O として			
elemental analysis values	C27H27N3O doing			
計算値:C,	79.19;	H, 6.65;	N,	10.26.
calculated value :C,	79.19 ;	H, 6.65;	N,	10.26 .
実験値:C,	78.93;	H, 6.65;	N,	10.19.
experimental value :C,	78.93 ;	H, 6.65;	N,	10.19 .

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru)]

【0313】

【0313】

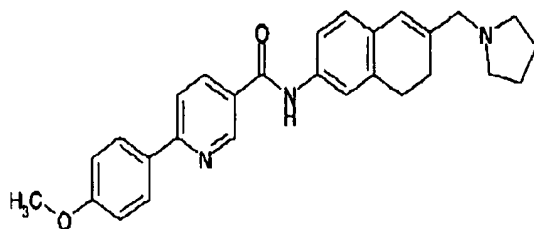
実施例 154

Working Example 154

6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

6 - (4 -methoxyphenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidiny l methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide

【化 339】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

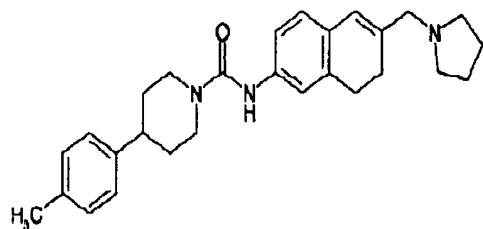
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.52 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (3H, m), 7.37 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.47 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, s), 8.03 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.1 Hz), 9.08 (1H, s).

融点: 219-220 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 155

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-ピペリジンカルボキサミド]

【化 340】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.92 (8H, m), 2.29 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.51 (4H, m), 2.64 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.97 (2H, dd, J=13.1, 10.7 Hz), 3.15 (2H, s), 4.19 (2H, d, J=13.1 Hz), 6.32 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.42 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.06-7.20 (6H, m)

【Chemical Formula 3 39】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.80 (4 H, m), 2.36 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.52 (4 H, m), 2.84 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2 H, s), 3.88 (3 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.02 (3 H, m), 7.37 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.47 (1 H, s), 7.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1 H, s), 8.03 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.20(1 H, d, J=8.1 Hz), 9.08 (1 H, s).

melting point : 219-220 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 155

4 - (4 -methylphenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide

【Chemical Formula 3 40】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.64 - 1.92 (8 H, m), 2.29 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.51 (4 H, m), 2.64 (1 H, m), 2.80(2 H, t, J=7.8 Hz), 2.97 (2 H, dd, J=13.1, 10.7 Hz), 3.15 (2 H, s), 4.19 (2 H, d, J=13.1 Hz), 6.32 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.42 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.06 - 7.20(6 H, m)

元素分析値	C28H35N3O・0.5H2O として
-------	----------------------

elemental analysis values		C ₂₈ H ₃₅ N ₃ O*0.5H ₂ O doing
計算値 :C,		76.67; H, 8.27; N, 9.58.
calculated value :C,		76.67 ; H, 8.27; N, 9.58.
実験値	:C,	76.72; H, 8.03; N, 9.36.
experimental value	:C,	76.72 ; H, 8.03; N, 9.36.

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

【0314】

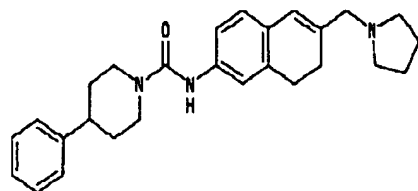
[0314]

実施例 156

Working Example 156

4-フェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

4 -phenyl -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide



【化 341】

【Chemical Formula 3 41】

参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニルアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.72-1.94 (8H, m), 2.32 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.50 (4H, m), 2.72 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2H, dd, J=13.4, 10.6 Hz), 3.16 (2H, s), 4.21 (2H, d, J=13.4 Hz), 6.32 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20-7.35 (6H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.72 - 1.94 (8 H, m), 2.32 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.50 (4 H, m), 2.72 (1 H, m), 2.80 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2 H, dd, J=13.4, 10.6 Hz), 3.16 (2 H, s), 4.21 (2 H, d, J=13.4 Hz), 6.32 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.20 - 7.35 (6 H, m).

融点: 184-186 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point : 184-186 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

実施例 157

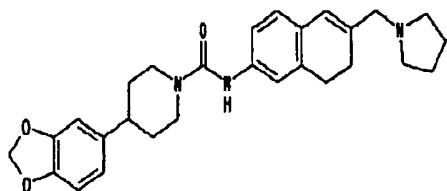
Working Example 157

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

4 - (1 and 3 -benzodioxole -5-yl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide

【化 342】

【Chemical Formula 3 42】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-1.88 (8H, m), 2.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.51 (4H, m), 2.59 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.94 (2H, dd, J=13.1, 11.2 Hz), 3.15 (2H, s), 4.18 (2H, d, J=13.1 Hz), 5.93 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.64-6.77 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1H, s).

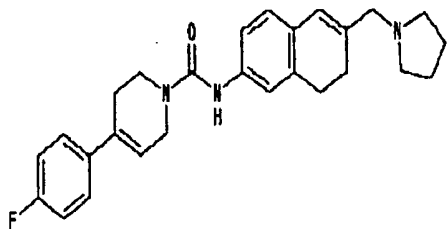
融点: 149-150 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0315】

実施例 158

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド]

【化 343】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.50 (4H, m), 2.59 (2H, brt), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.17 (2H, s), 3.74 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.15 (2H, d, J=2.5 Hz), 6.00 (1H, brt), 6.32 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.00-7.32 (6H, m).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.61 - 1.88 (8 H, m), 2.31 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.51 (4 H, m), 2.59 (1 H, m), 2.62 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.94 (2 H, dd, J=13.1, 11.2 Hz), 3.15 (2 H, s), 4.18 (2 H, d, J=13.1 Hz), 5.93 (2 H, s), 6.31 (1 H, s), 6.44 (1 H, s), 6.64 - 6.77 (3 H, m), 6.92 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.19 (1 H, s).

melting point : 149-150 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

【0315】

Working Example 158

4 - (4 -fluorophenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 3 and 6 -dihydro -1 (2 H) -pyridine carboxamide

【Chemical Formula 3 43】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.79 (4 H, m), 2.32 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.50 (4 H, m), 2.59 (2 H, brt), 2.80 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.17 (2 H, s), 3.74 (2 H, t, J=5.7 Hz), 4.15 (2 H, d, J=2.5 Hz), 6.00 (1 H, brt), 6.32 (1 H, s), 6.32 (1 H, s), 6.94 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.00 - 7.32 (6 H, m).

元素分析値	C27H30FN3O として	

elemental analysis values	C27H30FN3O doing		
計算値 :C,	75.15; H, 7.01;	N,	9.74.
calculated value :C,	75.15 ; H, 7.01;	N,	9.74 .
実験値 :C,	75.09; H, 6.93;	N,	9.77.
experimental value :C,	75.09 ; H, 6.93;	N,	9.77 .

ソプロピルエーテル)

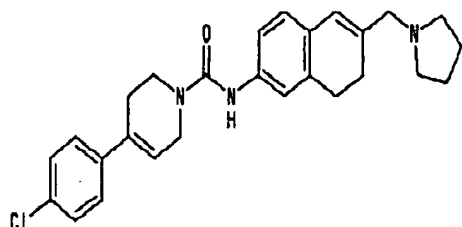
[sopuopirueeteru)]

実施例 159

Working Example 159

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド

4 - (4 -chlorophenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 3 and 6 -dihydro -1 (2 H) -pyridine carboxamide



【化 344】

【Chemical Formula 3 44】

参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.50 (4H, m), 2.59 (2H, brt), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.16 (2H, s), 3.73 (2H, t, J=5.6Hz), 4.15 (2H, d, J=2.8 Hz), 6.06 (1H, brt), 6.30 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21-7.31 (5H, m).

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.79 (4 H, m), 2.32 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.50 (4 H, m), 2.59 (2 H, brt), 2.80 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.16 (2 H, s), 3.73 (2 H, t, J=5.6Hz), 4.15 (2 H, d, J=2.8 Hz), 6.06 (1 H, brt), 6.30 (1 H, s), 6.32 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.09 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.21 -7.31 (5 H, m).

元素分析値	C27H30CIN3O として		
elemental analysis values	C27H30CIN3O doing		
計算値 :C,	72.39; H, 6.75;	N,	9.38.
calculated value :C,	72.39 ; H, 6.75;	N,	9.38 .
実験値 :C,	72.19; H, 6.75;	N,	9.19.
experimental value :C,	72.19 ; H, 6.75;	N,	9.19 .

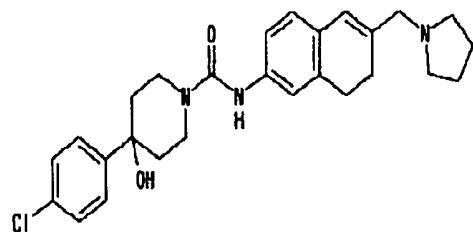
ソプロピルエーテル)

【0316】

実施例 160

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 345】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

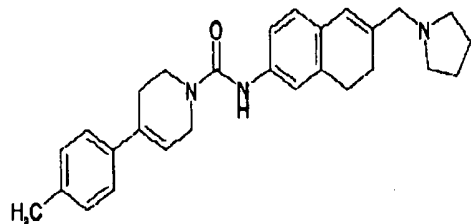
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (4H, m), 1.80 (2H, m), 2.04 (1H, dd, J=13.1, 10.8 Hz), 2.06 (1H, dd, J=13.1, 10.8 Hz), 2.31 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.50 (1H, brs), 2.51 (4H, m), 2.79 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.15 (2H, s), 3.41 (2H, dd, J=12.6, 10.8 Hz), 4.00 (2H, d, J=12.6 Hz), 6.32 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.05-7.42 (6H, m).

融点: 181-182 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 161

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド

【化 346】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

[sopuopirueeteru]]

【0316】

Working Example 160

4 - (4 -chlorophenyl) - 4 -hydroxy -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide

【Chemical Formula 3 45】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃) δ: 1.79 (4 H, m), 1.80 (2 H, m), 2.04 (1 H, dd, J=13.1, 10.8 Hz), 2.06 (1 H, dd, J=13.1, 10.8 Hz), 2.31 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.50 (1 H, brs), 2.51 (4 H, m), 2.79 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.15 (2 H, s), 3.41 (2 H, dd, J=12.6, 10.8 Hz), 4.00 (2 H, d, J=12.6 Hz), 6.32 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 6.93(1 H, d, J=8.1 Hz), 7.05 - 7.42 (6 H, m).

melting point : 181-182 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 161

4 - (4 -methylphenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 3 and 6 -dihydro -1 (2 H) -pyridine carboxamide

【Chemical Formula 3 46】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.35 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.61 (2H, brt), 2.80 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 3.73 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.15 (2H, d, J=2.8 Hz), 6.03 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.07-7.30 (6H, m).

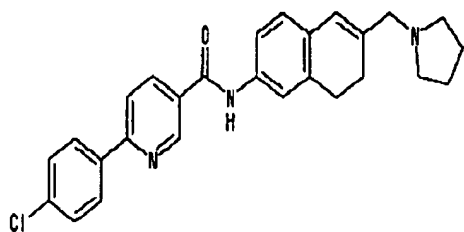
融点: 199-202 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0317】

実施例 162

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化 347】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 1.80 (4H, m), 2.32-2.58 (6H, m), 2.85 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.04 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 9.25 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.42 (1H, s).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.79 (4 H, m), 2.32 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.35 (3 H, s), 2.50 (4 H, m), 2.61 (2 H, brt), 2.80 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2 H, s), 3.73 (2 H, t, J=5.7 Hz), 4.15 (2 H, d, J=2.8 Hz), 6.03 (1 H, s), 6.29 (1 H, s), 6.32 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.07-7.30 (6 H, m).

melting point : 199-202 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

【0317】

Working Example 162

6 - (4 -chlorophenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide

【Chemical Formula 3 47】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃+DMSO-d₆); δ: 1.80 (4 H, m), 2.32 - 2.58 (6 H, m), 2.85 (2 H, t, J=8.0 Hz), 3.18 (2 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1 H, m), 7.59 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.04 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.35 (1 H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 9.25 (1 H, d, J=2.2 Hz), 9.42 (1 H, s).

元素分析値	C27H26ClN3O として		
elemental analysis values	C27H26ClN3O doing		
計算値:C,	73.04; H, 5.90;	N,	9.46.
calculated value :C,	73.04 ; H, 5.90;	N,	9.46 .
実験値:C,	73.11; H, 5.71;	N,	9.20.
experimental value :C,	73.11 ; H, 5.71;	N,	9.20 .

ソプロピルエーテル)

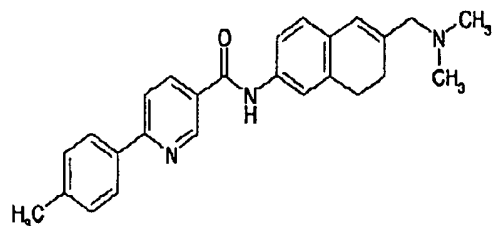
[sopuopirueeteru])

実施例 163

Working Example 163

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-6-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド

【化 348】



参考例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.43 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.96 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 9.11 (1H, d, J=2.3 Hz).

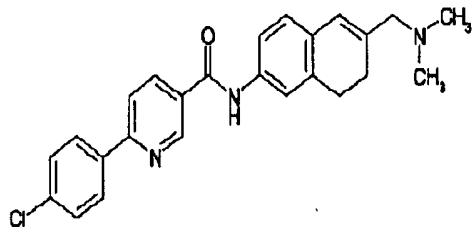
融点: 228-230 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0318】

実施例 164

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化 349】



参考例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.35 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.86 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, brs), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 9.13 (1H, d, J=2.2 Hz).

N-[6-[(dimethylamino)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]-6-(4-methylphenyl)nicotinamide

【Chemical Formula 3 48】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 Reference Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.25 (6 H, s), 2.34 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.43 (3 H, s), 2.85 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2 H, s), 6.34 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.39 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1 H, s), 7.81 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1 H, s), 7.96 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.22 (1 H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 9.11 (1 H, d, J=2.3 Hz).

melting point : 228-230 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

【0318】

Working Example 164

6-(4-chlorophenyl)-N-[6-[(dimethylamino)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]nicotinamide

【Chemical Formula 3 49】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 Reference Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.25 (6 H, s), 2.35 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.86 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2 H, s), 6.35 (1 H, s), 7.04 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.40 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1 H, brs), 7.49 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.84 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.26 (1 H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 9.13 (1 H, d, J=2.2 Hz).

d, J=2.2 Hz).

(1 H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 9.13(1 H, d, J=2.2 Hz).

元素分析値	C25H24ClN3O として		
elemental analysis values	C25H24ClN3O doing		
計算値:C,	71.85; H, 5.79;	N,	10.05.
calculated value :C,	71.85 ; H, 5.79;	N,	10.05 .
実験値:C,	71.88; H, 5.67;	N,	9.86.
experimental value :C,	71.88 ; H, 5.67;	N,	9.86 .

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

実施例 165

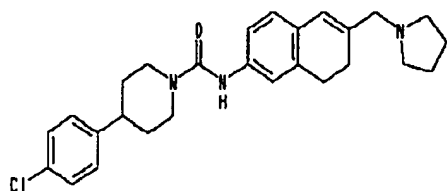
Working Example 165

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

4 - (4 -chlorophenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide

【化 350】

【Chemical Formula 3 50】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.91 (8H, m), 2.32 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.50 (4H, m), 2.70 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.98 (2H, dd, J=13.7, 12.0 Hz), 3.16 (2H, s), 4.20 (2H, d, J=13.7 Hz), 6.32 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.05-7.30 (6H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.66 - 1.91 (8 H, m), 2.32 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.50 (4 H, m), 2.70 (1 H, m), 2.80 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.98(2 H, dd, J=13.7, 12.0 Hz), 3.16 (2 H, s), 4.20 (2 H, d, J=13.7 Hz), 6.32 (1 H, s), 6.32 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.05 - 7.30 (6 H, m).

元素分析値	C27H32ClN3O として		
elemental analysis values	C27H32ClN3O doing		
計算値:C,	72.06;	H, 7.17;	N, 9.34.
calculated value :C,	72.06 ;	H, 7.17;	N, 9.34 .
実験値:C,	72.08;	H, 7.23;	N, 9.15.

experimental value :C,	72.08 ;	H, 7.23;	N,	9.15 .
------------------------	---------	----------	----	--------

ソプロピルエーテル)

[sopropirueeteru)]

【0319】

[0319]

実施例 166

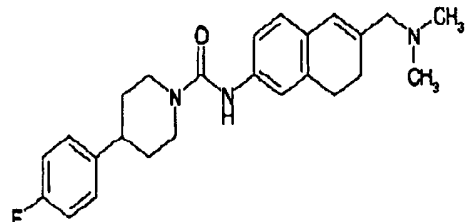
Working Example 166

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalenyl] - 4 - (4 -fluorophenyl) - 1 -piperidine carboxamide

【化 351】

【Chemical Formula 3 51】



参考例 41 の 2)で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 Reference Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65-1.75 (2H, m), 1.89 (2H, d, J=11.4 Hz), 2.23 (6H, s), 2.30 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.70 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8.1Hz), 2.94-3.01 (4H, m), 4.20 (2H, d, J=13.4 Hz), 6.30 (1H, s), 6.35 (1H,s), 6.92-7.20 (7H, m).

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.65 - 1.75 (2 H, m), 1.89 (2 H, d, J=11.4 Hz), 2.23 (6 H, s), 2.30 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.70 (1 H, m), 2.80(2 H, t, J=8.1Hz), 2.94 - 3.01 (4 H, m), 4.20 (2 H, d, J=13.4 Hz), 6.30 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.92 - 7.20 (7 H, m).

融点: 187-188 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point : 187-188 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

実施例 167

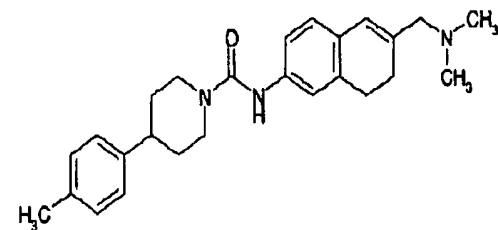
Working Example 167

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2-naphthalenyl] - 4 - (4 -methylphenyl) - 1 -piperidine carboxamide

【化 352】

【Chemical Formula 3 52】



参考例 41 の 2)で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 Reference Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.66-1.74 (2H, m), 1.89

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.66 - 1.74 (2

(2H, d, J=11.7 Hz), 2.28 (6H,s), 2.30 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.38 (3H, s), 2.68 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.94-3.02 (4H, m), 4.19 (2H, d, J=12.8 Hz), 6.30 (1H, s), 6.35(1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.07-7.20 (6H, m).

H, m), 1.89 (2 H, d, J=11.7 Hz), 2.28 (6 H, s), 2.30 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.38 (3 H, s), 2.68(1 H, m), 2.80 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.94 - 3.02 (4 H, m), 4.19 (2 H, d, J=12.8 Hz), 6.30 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.07- 7.20 (6 H, m).

元素分析値	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O・0.5H ₂ O として
elemental analysis values	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O*0.5H ₂ O doing
計算値:C,	75.69; H, 8.31; N, 10.18
calculated value :C,	75.69 ; H, 8.31 ; N, 10.18
実験値:C,	75.44; H, 8.16; N, 10.05
experimental value :C,	75.44 ; H, 8.16; N, 10.05

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

【0320】

[0320]

実施例 168

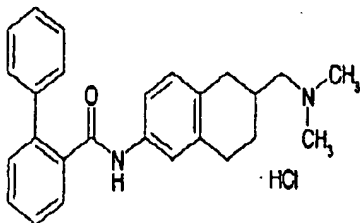
Working Example 168

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド 塩酸塩

N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 2 -carboxamide acetate

【化 353】

【Chemical Formula 3 53】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired 6 -amino -2- making use of (N, N- dimethylamino) methyl tetralin acetate , by doingoperation of being similar to Working Example 1.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.39 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.42 (1H,dd, J=16.2, 10.1 Hz), 2.78 (6H, s), 2.88 (1H, dd, J=16.2, 4.5 Hz), 3.06(2H, t, J=5.7 Hz), 3.38 (2H, s), 6.94-7.62 (11H, m), 7.64 (1H, d, J=1.7Hz), 10.11 (1H, brs), 10.18 (1H,s).

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 1.39 (1 H, m), 1.99 (1 H, m), 2 and 17 (1 H, m), 2.42 (1 H, dd, J=16.2, 10.1 Hz), 2.78 (6 H, s), 2.88(1 H, dd, J=16.2, 4.5 Hz), 3.06 (2 H, t, J=5.7 Hz), 3.38 (2 H, s), 6.94 - 7.62 (11 H, m), 7.64 (1 H, d, J=1.7Hz), 10.11 (1 H, brs), 10.18 (1 H, s).

融点: 196-197 deg C (結晶化溶媒:メタノール-酢酸エチル)

melting point : 196-197 deg C (crystallization solvent :methanol -ethylacetate)

実施例 169

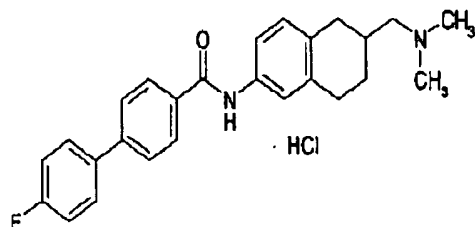
Working Example 169

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]

N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 4' -fluoro [1, 1' -biphenyl] - 4

ル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化 354】



実施例 42 で合成した 4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを酢酸エチルに溶解し、過剰量の 4N 塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。

得られた残渣をメタノール-酢酸エチルより再結晶し表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.79 (6H, s), 2.92 (1H, dd, J=16.2, 4.2 Hz), 3.08 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.33 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.80 (4H, m), 8.06 (2H, d, J=8.1 Hz), 10.02 (1H, s), 10.03 (1H, brs).

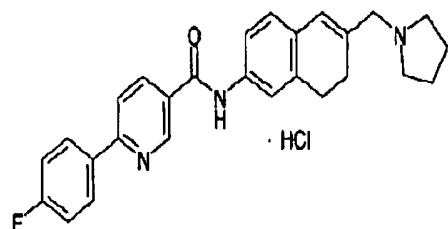
融点: 240-245 deg C (結晶化溶媒:メタノール-酢酸エチル)

【0321】

実施例 170

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド塩酸塩

【化 355】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.70 (4H, m), 2.26

-carboxamide acetate

【Chemical Formula 3 54】

4' which is synthesized with Working Example 42 -fluoro -N-[6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - it melted 4-carboxamide in ethylacetate , it concentrated under vacuum including 4 Nhydrochloric acid -ethylacetate solution of excess quantity .

residue which it acquires recrystallization was done from methanol -ethylacetate and the title compound was acquired.

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 1.43 (1 H, m) 2.06 (1 H, m), 2.21 (1 H, m), 2.45 (1 H, m), 2.79 (6 H, s), 2.92 (1 H, dd, J=16.2, 4.2 Hz), 3.08 (2 H, d, J=6.4 Hz), 3.33(2 H, s), 7.05 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2 H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.53 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.80 (4 H, m), 8.06 (2 H, d, J=8.1 Hz), 10.02 (1 H, s),10.03 (1 H, brs).

melting point : 240-245 deg C (crystallization solvent :methanol -ethylacetate)

【0321】

Working Example 170

6 - (4 -fluorophenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide acetate

【Chemical Formula 3 55】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 1.70 (4

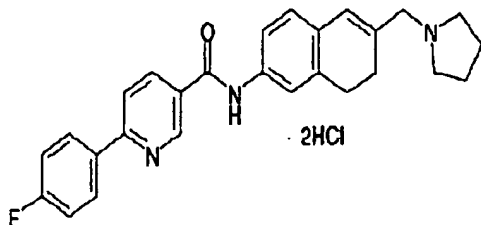
(2H, t, J=8.1 Hz), 2.44 (4H, m), 2.76 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.12 (2H, s), 3.34 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J=8.4, 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, s), 8.13-8.42 (4H, m), 9.19 (1H, s), 10.43 (1H, s).

融点: 229-231 deg C (結晶化溶媒:メタノール-酢酸エチル)

実施例 171

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド二塩酸塩

【化 356】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.05 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.88 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38 (2H, dd, J=8.9, 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J=10.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.14-8.42 (4H, m), 9.19 (1H, s), 10.52 (1H, s), 10.60 (1H, brs).

融点: 245-248 deg C (結晶化溶媒:メタノール-酢酸エチル)

【0322】

実施例 172

N-{6-[(ジメチルニトロイル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 3-クロロ安息香酸塩

【化 357】

H, m), 2.26 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.44 (4H, m), 2.76 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.12 (2H, s), 3.34 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J=8.4, 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, s), 8.13 - 8.42 (4H, m), 9.19 (1H, s), 10.43 (1H, s).

melting point : 229-231 deg C (crystallization solvent :methanol -ethylacetate)

Working Example 171

6 - (4 -fluorophenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide dihydrochloride

【Chemical Formula 3 56】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (DMSO -d₆) δ: 2.00 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.05 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.88 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38 (2H, dd, J=8.9, 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J=10.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.14 - 8.42 (4H, m), 9.19 (1H, s), 10.52 (1H, s), 10.60 (1H, brs).

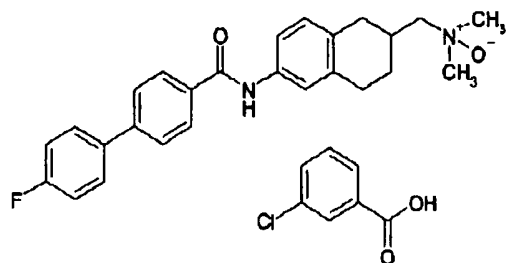
melting point : 245-248 deg C (crystallization solvent :methanol -ethylacetate)

【0322】

Working Example 172

N- {6 - [(dimethyl nitro yl) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl } - 4' -fluoro [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide 3- chloro benzoate

【Chemical Formula 3 57】



実施例 42 で得た 4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 100mg をアセトン 10ml に溶解し、氷冷下撹拌した。

3-クロロ過安息香酸(純度 50%)86mg を加え、氷冷下 1 時間撹拌した。

減圧下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 158mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.57 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.48 (6H, s), 3.56-3.67 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.56 (6H, m), 7.78-7.85 (6H, m), 8.04 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.17 (1H, s).

4' which is acquired with Working Example 42 -fluoro -N- [6 - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - it melted 4-carboxamide 100mg in acetone 10ml , under ice cooling agitated.

3 -chloro perbenzoic acid (purity 50%) including 86 mg , under ice cooling 1 hour it agitated.

It concentrated under vacuum , washed residue with diisopropyl ether andacquired title compound 158mg .

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 1.57 (1 H, m), 2.07 (1 H, m), 2.61 (1 H, m), 2.82 (2 H, m), 3.04 (1 H, m), 3.33 (1 H, m),3.48 (6 H, s), 3.56 - 3.67 (2 H, m), 6.55 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.30 - 7.56 (6 H, m), 7.78 - 7.85(6 H, m), 8.04 (2 H, d, J=8.4 Hz), 10.17 (1 H, s).

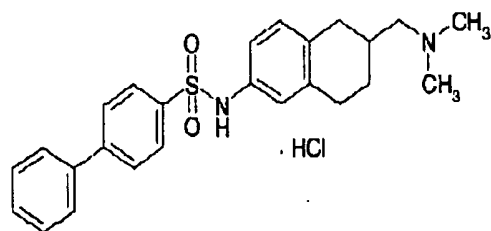
FABMS(pos) 419.1	[M+H] ⁺
FABMS (pos) 419. 1	[M+H] ⁺
実施例173	
Working Example 173	

-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド 塩酸塩

- 2 -naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -sulfonamide acetate

【化 358】

【Chemical Formula 3 58】



実施例 41 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (200 mg, 0.72 mmol) をアセトニトリル(30 ml)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(0.401 ml, 2.88 mmol), [1,1'-ビフェニル]-4-スルホニルクロリド (200 mg,

Working Example 41 2) with 6 it acquires - [(N, N- dimethylamino) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine it melted (200 mg , 0.72 mmol) in acetonitrile (30 ml) , 3 hours it agitated under ice cooling triethylamine (0.401 ml , 2.88 mmol) , [1, 1' -biphenyl] - 4 -sulfonyl chloride including

0.79 mmol)を加え、3 時間撹拌した。

反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて抽出した。

酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン=33:67) にて精製した。

得られた油状物に 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液を加え濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物(194 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.32 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.35 (1H, d, J=15.9, 10.0 Hz), 2.74 (2H, m), 2.78 (7H, m), 3.02 (2H, m), 6.89 (2H, d, J=10.6 Hz), 6.91 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.70 (2H, d, J=6.7 Hz), 7.85 (4H, m), 9.92 (1H, brs), 10.23 (1H, s).

融点: 168-170 deg C (結晶化溶媒:メタノール-酢酸エチル)

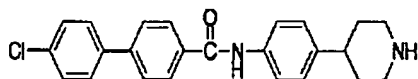
FABMS(pos) 421.1 [M+H]⁺

【0323】

実施例 174

4'-クロロ-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 359】



参考例 89 で得た 4'-クロロ-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 127 の 2)と同様な操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃+ DMSO-d₆) δ : 1.40-1.90 (4H, m), 2.60-2.90 (3H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.49 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.67-7.75 (6H, m), 8.07-8.10 (3H, m), 10.16 (1H, s).

融点: 276-281 deg C (分解) (結晶化溶媒:酢酸エチル)

実施例 175

4'-クロロ-N-[4-(1-メチル-4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 360】

(200 mg, 0.79 mmol).

It concentrated reaction mixture, it extracted in residue including the ethylacetate, water.

ethyl acetate layer was concentrated, residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate :n-hexane =33:67).

It concentrated in oil which it acquires including 4 Nhydrogen chloride -ethylacetate solution, the recrystallization did residue with methanol -ethylacetate, acquired title compound (194 mg).

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 1.32 (1 H, m), 1.96 (1 H, m), 2.11 (1 H, m), 2.35 (1 H, d, J=15.9, 10.0 Hz), 2.74 (2 H, m), 2.78 (7 H, m), 3.02 (2 H, m), 6.89 (2 H, d, J=10.6 Hz), 6.91 (1 H, m), 7.40 - 7.51 (3 H, m), 7.70 (2 H, d, J=6.7 Hz), 7.85 (4 H, m), 9.92 (1 H, brs), 10.23 (1 H, s).

melting point : 168-170 deg C (crystallization solvent :methanol -ethylacetate)

FABMS (pos) 421.1 [M+H]⁺

【0323】

Working Example 174

4'-chloro -N- [4 - (4 -bipyridinyl) phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 59】

By operating in same way 4' which is acquired with Reference Example 89-chloro -N- [4 - (4 -bipyridinyl) phenyl] [1, 1' -biphenyl] - making use of 4 -carboxamide, Working Example 127 2) with, it acquired title compound as colorless powder.

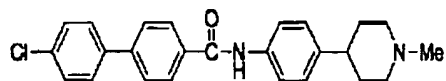
¹H-nmr (CDCl₃+ DMSO -d₆);de: 1.40 - 1.90 (4 H, m), 2.60 - 2.90 (3 H, m), 3.18 - 3.28 (2 H, m), 7.19 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.49 (2 H, d, J=7.0 Hz), 7.67 - 7.75 (6 H, m), 8.07 - 8.10 (3 H, m), 10.16 (1 H, s).

melting point : 276-281 deg C (Disassembly) (crystallization solvent :ethylacetate)

Working Example 175

4'-chloro -N- [4 - (1 -methyl -4- bipyridinyl) phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 60】



実施例 174 で得た 4'-クロロ-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 0.17g、37% ホルムアルデヒド水溶液 0.05ml およびギ酸 0.5ml の混合物を、100 deg C で 4 時間加熱した。

室温まで冷却後、水を加え、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)混合溶液で抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。

得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、減圧下に乾燥して、表題化合物 90mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃+ DMSO-d₆) δ : 1.55-1.80 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.80-3.20 (4H, m), 7.11 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.50-7.63 (6H, m), 7.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.79 (1H, s).

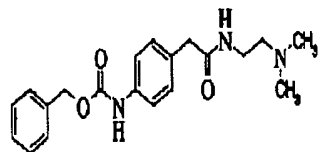
融点: 273-277 deg C (分解) (洗浄溶媒: 酢酸エチル)

【0324】

実施例 176

ベンジル 4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニルカルバメート

【化 361】



参考例 90 で得た 2-[4-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]フェニル]酢酸 (1.5 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.64 ml)、WSC (1.31 g)、HOBt (1.05 g)、およびトリエチルアミン (2.4ml) を加えた。

20 時間攪拌後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。

残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題

4' which is acquired with Working Example 174 -chloro -N-[4 - (4 -bipyridinyl) phenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide 0.1 7g, 37% formaldehyde aqueous solution 0.05ml and mixture of formic acid 0.5ml , 4 hours was heated with 100 deg C.

After cooling, including water to room temperature , with 8 rule sodium hydroxide water solution it made basic , extracted with ethylacetate -tetrahydrofuran (1: 1) mixed solution .

extracted liquid with saturated saline after washing, was dried with anhydrous magnesium sulfate , the solvent was removed under vacuum .

You washed solid which it acquires with ethylacetate , dried under the vacuum , acquired title compound 90mg .

¹H-nmr (CDCl₃+ DMSO-d₆) δ: 1.55 - 1.80 (2 H, m), 1.90 - 2.10 (2 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.30 - 2.45 (1 H, m), 2.80 - 3.20 (4 H, m), 7.11 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.50 - 7.63 (6 H, m), 7.97 (2 H, d, J=8.4 Hz), 9.79 (1 H, s).

melting point : 273-277 deg C (Disassembly) (cleaning solvent :ethylacetate)

[0324]

Working Example 176

benzyl 4- [2 - [[2 - (dimethylamino) ethyl] amino] - 2 -oxo ethyl] phenyl carbamate

【Chemical Formula 3 61】

2 it acquires with Reference Example 90 - N, N- dimethyl ethylenediamine (0.64 ml), WSC (1.31 g), HOBt (1.05 g), and triethylamine (2.4 ml) was added to tetrahydrofuran (50 ml) solution of [4 - [[(benzyloxy) carbonyl] amino] phenyl] acetic acid (1.5 g).

After 20 hours agitating, you opened reaction mixture to water, extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with water, and sodium bicarbonate-saturated water , saturated saline after drying, concentrated.

residue recrystallization was done from ethylacetate -hexane ,

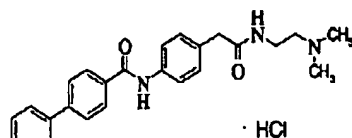
化合物 (1.72 g)を得た。

title compound (1.72 g) wasacquired.

融点:126-127			°C.
melting point :126- 127			*
実	実施	例177	
Truth	Execution	Example 1 77	

-オキシエチル]フェニル][1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩]

-oxo ethyl]phenyl] [1, 1' -biphenyl -4- carboxamide acetate]



【化 362】

【Chemical Formula 3 62】

4-ビフェニルカルボン酸 (1.01 g)のテトラヒドロフラン (45 ml)溶液に、氷冷下でオキザリルクロライド(0.56 ml)を滴下し、DMFを9滴加えた後、室温に昇温し、40 分間攪拌した。

4 -biphenyl carboxylic acid in tetrahydrofuran (45 ml) solution of (1.01 g) , it dripped oxalyl chloride (0.56 ml) with under ice cooling , 9 drops after adding DMF , temperature rise it did in the room temperature , 40 minute agitated.

反応液を濃縮乾固させた。

reaction mixture concentrated dry solid was done.

残さのテトラヒドロフラン (50 ml)溶液を、参考例 91 で得た 2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (939 mg)のテトラヒドロフラン (45 ml)溶液に氷冷下で滴下した。

2 tetrahydrofuran (50 ml) solution of residue , is acquired with Reference Example 91 - (4 -amino phenyl)-N- it dripped to tetrahydrofuran (45 ml) solution of [2 - (dimethylamino) ethyl] acetamide (939 mg) with the under ice cooling .

滴下後室温に昇温し、2 時間攪拌した。

Dripping rear chamber temperature rise it did warmly, 2 hours agitated.

反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including sodium bicarbonate-saturated water .

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。

You washed organic layer with water, and saturated saline after drying,concentrated with sodium sulfate .

残さをテトラヒドロフランに溶かし、4N 塩酸-酢酸エチルを加え濃縮し、残さをメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標題化合物 (750 mg)を得た。

It melted residue in tetrahydrofuran , it concentrated including 4 Nhydrochloric acid -ethylacetate ,recrystallization did residue from methanol -diisopropyl ether , acquired title compound (750 mg).

融点:216-217 deg C.

melting point :216-217 deg C.

上記の N-[4-(2-{2-(ジメチルアミノ)エチル}アミノ)-2-オキシエチル]フェニル][1,1'-ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 (100 mg)を飽和重曹水に溶かし、テトラヒドロフラン-酢酸エチル (1:1)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残さをメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、

Above-mentioned N- [4 - (2 - {2 - (dimethylamino) ethyl } amino) - 2 -oxo ethyl) phenyl] [1, 1' -biphenyl -4- carboxy amide acetate it melted (100 mg) in sodium bicarbonate-saturated water , extracted with the tetrahydrofuran -ethylacetate (1: 1). You washed organic layer with saturated saline , after drying, concentrated with sodium sulfate . residue recrystallization was done from methanol

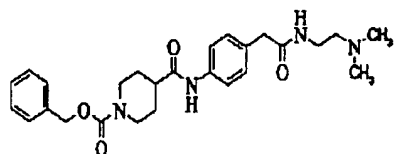
標題化合物のフリー塩基体 (56 mg)を得た。融点:228-229 deg C.]

【0325】

実施例 178

ベンジル 4-[[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]アニリノ]カルボニル-1-ピペリジンカルボキシレート]

【化 363】



1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-ピペリジンカルボン酸 (290 mg)のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (221 mg)、WSC (249 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、トリエチルアミン (0.4 ml)、およびジメチルアミノピリジン (244 mg)を加え 20 時間撹拌した。

反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。

硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残さをメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標題化合物(230 mg)を得た。

-diisopropyl ether , free base body (56 mg) of the title compound was acquired. melting point :228-229 deg C.]

【0325】

Working Example 178

benzyl 4- [[4 - [2 - [[2 - (dimethylamino) ethyl] amino] - 2 -oxo ethyl] anilino] carbonyl -1- piperidine carboxylate]

【Chemical Formula 3 63】

1 - [(benzyloxy) carbonyl] - 4 -piperidine carboxylic acid in tetrahydrofuran (10 ml) solution of (290 mg) , 20 hours itagitated 2 - (4 -amino phenyl) -N- [2 - (dimethylamino) ethyl] acetamide (221 mg) , WSC (249 mg) , 1 -hydroxybenzotriazole (199 mg) , the triethylamine (0.4 ml) , and including dimethylamino pyridine (244 mg) .

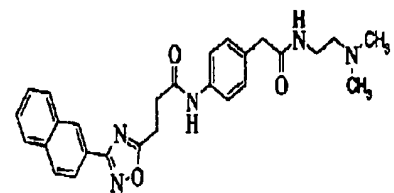
You opened reaction mixture to water , extracted with ethylacetate , washed organic layer with water and sodium bicarbonate-saturated water , saturated saline .

After drying , it concentrated with sodium sulfate , recrystallization did residue from methanol -diisopropyl ether , acquired title compound (230 mg) .

融点:169-170			°C.
melting point :169- 170			*
実	実施	例179	
Truth	Execution	Example 1 79	

- オキソエチル]フェニル]-3-[3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパンアミド

【化 364】



-oxo ethyl]phenyl]-3- [3 - (2 -naphthyl) - 1, 2 and 4 -oxadiazole -5-yl] propane amide

【Chemical Formula 3 64】

3-[3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン酸(268mg)の DMF (5 ml)溶液に、2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (221 mg)、WSC (249 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、トリエチルアミン (0.4 ml)、およびジメチルアミノピリジン (244 mg)を加え 5 時間撹拌した。

反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。

硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残さをメタノールより再結晶し、標題化合物 (166 mg)を得た。

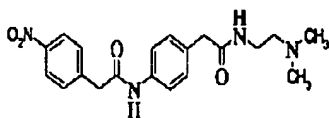
融点:173-174 deg C.

【0326】

実施例 180

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-2-(4-ニトロフェニル)アセトアミド

【化 365】



4-ニトロフェニル酢酸 (181 mg)の DMF (5 ml)溶液に、2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (221 mg)、WSC (フリー体;0.23 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、およびジメチルアミノピリジン (244 mg)を加え 4 時間撹拌した。

反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。

硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残さをメタノールより再結晶し、標題化合物 (80 mg)を得た。

3 - In DMF (5 ml) solution of [3 - (2 -naphthyl) - 1, 2 and 4 -oxadiazole -5-yl] propanoic acid (268 mg), 5 hours it agitated 2 -(4 -amino phenyl) -N- [2 - (dimethylamino) ethyl] acetamide (221 mg), WSC (249 mg), 1 -hydroxybenzotriazole (199 mg), triethylamine (0.4 ml),and including dimethylamino pyridine (244 mg).

You opened reaction mixture to water, extracted with ethylacetate , washed organic layer with water and sodium bicarbonate-saturated water , saturated saline .

After drying, it concentrated with sodium sulfate , recrystallization did residue from methanol , acquired title compound (166 mg).

melting point :173-174 deg C.

【0326】

Working Example 180

N- [4 - [2 - [[2 - (dimethylamino) ethyl] amino] - 2 -oxo ethyl] phenyl] - 2 - (4 -nitrophenyl) acetamide

【Chemical Formula 3 65】

4 -nitrophenyl acetic acid in DMF (5 ml) solution of (181 mg), 4 hours it agitated 2 - (4 -amino phenyl) -N- [2 - (dimethylamino) ethyl] acetamide (221 mg), WSC (free compound ;0.23 ml), 1 -hydroxybenzotriazole (199 mg), and including the dimethylamino pyridine (244 mg).

You opened reaction mixture to water, extracted with ethylacetate , washed organic layer with water and sodium bicarbonate-saturated water , saturated saline .

After drying, it concentrated with sodium sulfate , recrystallization did residue from methanol , acquired title compound (80 mg).

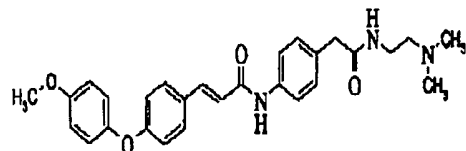
融点 :160-162			°C.	
melting point :160- 162			*	
実	実施	例181		
Truth	Execution	Example 1 81		

ミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-3-[4-(4-メトキシ

[mino]]- 2 -oxo ethyl]phenyl]-3- [4 - (4 -methoxy

フェノキシ)フェニル]-2-プロパンアミド

【化 366】



(E)-3-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]-2-プロペン酸 (270 mg)の DMF (5 ml)溶液に、2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (221 mg)、WSC (フリー体;0.23 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、トリエチルアミン (0.14 ml)およびジメチルアミノピリジン (122 mg)を加え 24 時間撹拌した。

反応液を水にあげ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1)で抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。

硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物 (227 mg)を得た。

融点:175-177 deg C (分解)。

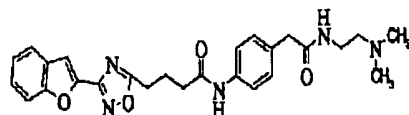
【0327】

以下の実施例 182 ないし 198 に記載の化合物は、実施例 181 と同様にして製造した。

実施例 182

4-[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]ブタンアミド

【化 367】



phenoxy) phenyl] - 2 -propane amide

【Chemical Formula 3 66】

(E) - 3 - [4 - (4 -methoxy phenoxy) phenyl] - 2 -propenoic acid in DMF (5 ml) solution of (270 mg), 24 hours itagitated 2 - (4 - amino phenyl) - N - [2 - (dimethylamino) ethyl] acetamide (221 mg), WSC (free compound ;0.23 ml), 1 -hydroxybenzotriazole (199 mg), the triethylamine (0.14 ml) and including dimethylamino pyridine (122 mg).

You opened reaction mixture to water, extracted with ethylacetate -tetrahydrofuran (1: 1), washed organic layer with water and sodium bicarbonate-saturated water , saturated saline .

After drying, it concentrated with sodium sulfate , it washed coarse crystal which is acquired with diisopropyl ether , acquired title compound (227 mg).

melting point :175-177 deg C (Disassembly).

【0327】

Working Example 182 below or it produced compound which is stated in 198, insame way as Working Example 181.

Working Example 182

4 - [3 - (1 -benzofuran -2- yl) - 1, 2 and 4 -oxadiazole -5-yl] - N - [4 - [2 - [[2 - (dimethylamino) ethyl] amino] - 2 -oxo ethyl] phenyl] butane amide

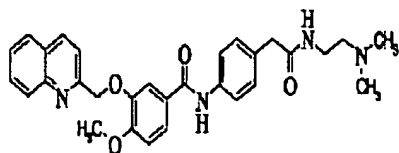
【Chemical Formula 3 67】

融点:161-163	°C.							
melting point :161- 163	*							
洗浄溶媒:ジイソプロピルエーテル.								
cleaning solvent :diisopropyl ether .								
実施例183								

Working Example 183

-オキシエチル]フェニル]-3-メトキシ-4-(2-キノリ
ルメトキシ)ベンズアミド

-oxo ethyl]phenyl]-3- methoxy -4- (2 -quinoliny methoxy)
benzamide



【化 368】

【Chemical Formula 3 68】

融点 : 209 - 210

°C(分解).

melting point : 209 - 210

* (Disassembly).

洗浄溶媒 : ジイソプロピルエーテル.

cleaning solvent : diisopropyl ether .

実施例 184

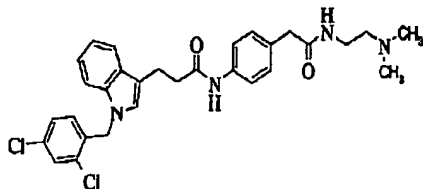
Working Example 184

-イル]-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミ
ノ]-2-オキシエチル]フェニル]プロパンアミド

-yl]-N- [4 - [2 - [[2 - (dimethylamino) ethyl] amino] - 2
-oxo ethyl] phenyl] propane amide

【化 369】

【Chemical Formula 3 69】



融点 : 123 - 125 °C (分解).

melting point : 123 - 125 * (Disassembly).

洗浄

溶媒

: ジイソプロピルエ

テ

ル

Washing

solvent

: [jiisopuropirue]

[te]

jp11

【0328】

【0328】

実施例 185

Working Example 185

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オ
キシエチル]フェニル]-1-ベンゾチオフエン-2-カル

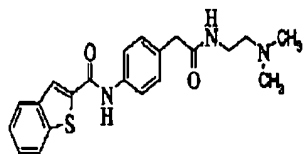
N- [4 - [2 - [[2 - (dimethylamino) ethyl] amino] - 2 -oxo
ethyl] phenyl] - 1 -benzothiophene -2- carboxamide

ボキサミド

ethyl] phenyl] - 1-benzothiophene -2- carboxamide

【化 370】

【Chemical Formula 3 70】



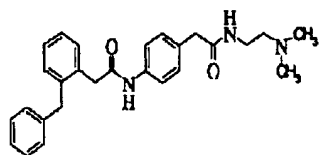
融点: 186-187	°C (分解).			
melting point :186- 187	* (Disassembly).			
洗淨溶媒: ジイソプロピルエーテル.				
cleaning solvent :diisopropyl ether .				
実施例186				
Working Example 186				

ルアミノエチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]アセトアミド

jp11 amino) ethyl]amino]-2- oxo ethyl]phenyl]acetamide

【化 371】

【Chemical Formula 3 71】



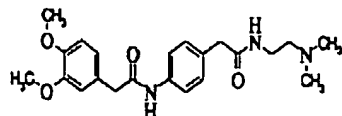
融点: 115-117	°C.						
melting point :115- 117	*.						
洗淨溶媒: ジイソプロピルエーテル.							
cleaning solvent :diisopropyl ether .							
実施例187							
Working Example 187							

メチルアミノエチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]アセトアミド

methylamino) ethyl]amino]-2- oxo ethyl]phenyl]acetamide

【化 372】

【Chemical Formula 3 72】



融点 : 123 - 124 °C.																			
melting point : 123- 124 * .																			
再	再結	晶溶媒	: メタノ	ル	ジ	ソ	プロ	ロピル		テ	ル								
Re-	Re-joining	Crystal solvent	: methano	jp11	di	[so]	professional	[ropiru]		[te]	jp11								

【0329】

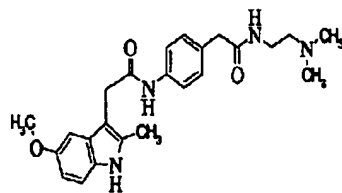
【0329】

実施例 188

Working Example 188

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド

N-[4-[2-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-2-oxoethyl]phenyl]-2-(5-methoxy-2-methyl-1H-indole-3-yl)acetamide



【化 373】

【Chemical Formula 3 73】

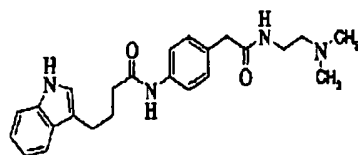
融点 : 125 - 126 °C.																			
melting point : 125- 126 * .																			
再結晶溶媒 : メタノ				ールージイソプロピルエーテル.															
recrystallization solvent : methano				[ru] -di isopropyl ether .															
実施例 189																			
Working Example 189																			

-オキソエチル]フェニル]-4-(1H-インドール-3-イル)ブタンアミド

-oxo ethyl]phenyl]-4- (1 H-indole -3- yl) butane amide

【化 374】

【Chemical Formula 3 74】



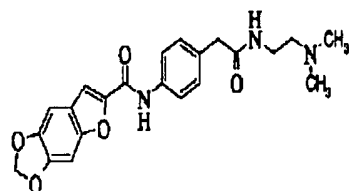
融点: 132-133	°C.						
melting point : 132- 133	*						
洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.							
cleaning solvent : diisopropyl ether .							
実施例 190							
Working Example 190							

-オキシエチル]フェニル]フロ[2,3-f][1,3]ベンゾジ
オキソール-6-カルボキサミド

-oxo ethyl]phenyl]furo [2 and 3 -f] [1 and 3] benzodioxole
-6-carboxamide

【化 375】

【Chemical Formula 3 75】



融点: 173-175 °C (分解).						
melting point : 173- 175 * (Disassembly).						
洗浄	溶媒	: ジイソプロピルエ		テ	ル	.
Washing	solvent	: [jiisopuopirue]		[te]	jp11	.

【0330】

【0330】

実施例 191

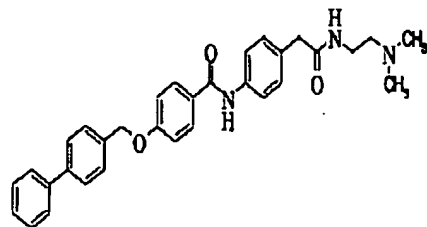
Working Example 191

4-([1,1'- ビ フェ ニ ル]-4- イ ル メ ト キ
シ)-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-
オキシエチル]フェニル]ベンズアミド

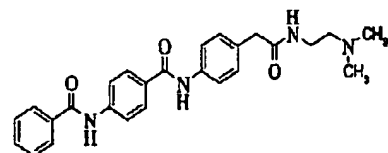
4 - ([1, 1' -biphenyl] - 4 -yl methoxy) -N- [4 - [2 - [[2 -
(dimethylamino) ethyl] amino] - 2 -oxo ethyl] phenyl]
benzamide

【化 376】

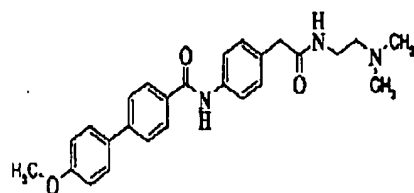
【Chemical Formula 3 76】



【Chemical Formula 3 77】



【Chemical Formula 3 78】



融点: 196-198 °C (分解).						
melting point : 196- 198 * (Disassembly).						
洗浄	溶媒	: ジイソプロピルエ		テ	ル	.
Washing	solvent	: [jiisopuopirue]		[te]	jp11	.

【0331】

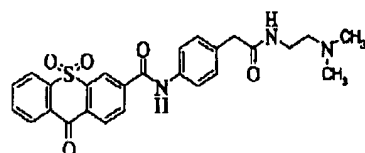
実施例 194

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-9,10,10-トリオキソ-9,10-ジヒドロ-10λ⁶-チオキサンテン-3-カルボキサミド

【0331】

Working Example 194

N- [4 - [2 - [[2 - (dimethylamino) ethyl] amino] - 2 -oxo ethyl] phenyl] - 9, 10 and 10 -trioxo -9, 10-dihydro -10;la⁶-thioxanthene -3- carboxamide



【化 379】

【Chemical Formula 3 79】

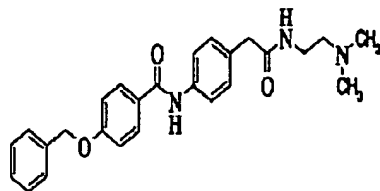
融点: 162-163	°C (分解).				
melting point : 162- 163	* (Disassembly).				
洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.					
cleaning solvent : diisopropyl ether .					
実施例 195					
Working Example 195					

エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]ベンズアミド

【化 380】

ethyl] amino]-2- oxo ethyl] phenyl] benzamide

【Chemical Formula 3 80】



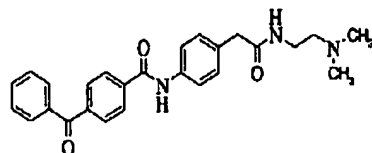
融点: 190-192	°C (分解).				
melting point :190- 192	* (Disassembly).				
洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.					
cleaning solvent :diisopropyl ether .					
実施例196					
Working Example 196					

チル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]ベンズアミ
ド

jp8 jp11]amino]-2- oxo ethyl]phenyl]benzamide

【化 381】

【Chemical Formula 3 81】



融点: 173-175 °C (分解).					
melting point :173- 175 * (Disassembly).					
洗浄	溶媒	: ジイソプロピルエ		テ	ル
Washing	solvent	: [jiisopuopirue]		[te]	jp11

【0332】

【0332】

実施例 197

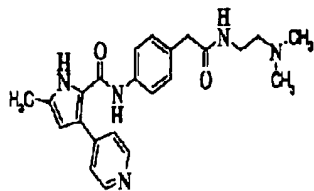
Working Example 197

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オ
キシエチル]フェニル]-5-メチル-3-(4-ピリジニ
ル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

N- [4 - [2 - [[2 - (dimethylamino) ethyl] amino] - 2 -oxo
ethyl] phenyl] - 5 -methyl -3- (4 -pyridinyl) - 1 H-pyrrole
-2- carboxamide

【化 382】

【Chemical Formula 3 82】



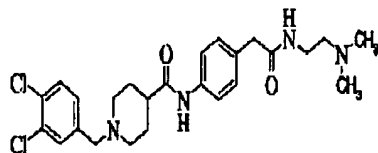
融点: 215-218	°C (分解).				
melting point :215- 218	* (Disassembly).				
洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.					
cleaning solvent :diisopropyl ether .					
実施例 198					
Working Example 198					

チル(アミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニ
ル]-4-ピペリジンカルボキサミド

jp8 jp11 amino) ethyl]amino]-2- oxo ethyl]phenyl]-4-
piperidine carboxamide

【化 383】

【Chemical Formula 3 83】



融点: 182-183 °C (分解).					
melting point :182- 183 * (Disassembly).					
洗浄	溶媒	: ジイソプロピルエ	テ	ル	.
Washing	solvent	: [jiisopuopirue]	[te]	jp11	.

【0333】

【0333】

実施例 199

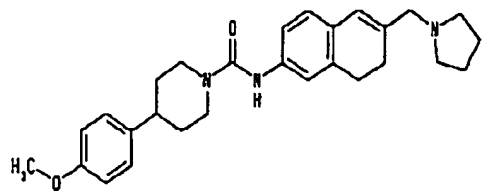
Working Example 199

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチ
ル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカ
ルボキサミド

4 - (4 -methoxyphenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7
and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide

【化 384】

【Chemical Formula 3 84】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

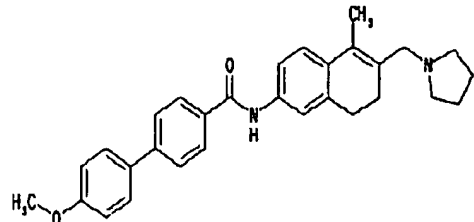
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-1.91 (8H, m), 2.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.54 (4H, m), 2.73-2.81 (3H, m), 2.98 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (2H, d, J=13.1 Hz), 6.31 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06-7.20 (5H, m).

融点: 175-176 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 200

4'-メトキシ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 385】



参考例 69 で得られた 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.37 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.53 (4H, m), 2.76 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.28 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 54 - (1-pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); de: 1.61 - 1.91 (8 H, m), 2.31 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.54 (4 H, m), 2.73 - 2.81 (3 H, m), 2.98 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2 H, s), 3.79 (3 H, s), 4.20 (2 H, d, J=13.1 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 6.86 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.06 - 7.20 (5 H, m).

melting point : 175-176 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 2 00

4' -methoxy -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 5 -methyl -7, 8-dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 85】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃); de: 1.78 (4 H, m), 2.10 (3 H, s), 2.37 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.53 (4 H, m), 2.76 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.28 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 7.01 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.27 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.46 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値	C30H32N2O2 として	
elemental analysis values	C30H32N2O2 doing	

計算値:C,	79.61;	H, 7.13;	N,	6.19
calculated value :C,	79.61 ;	H, 7.13;	N,	6. 19
実験値:C,	79.35;	H, 7.28;	N,	6.24
experimental value :C,	79.35 ;	H, 7.28;	N,	6. 24

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

【0334】

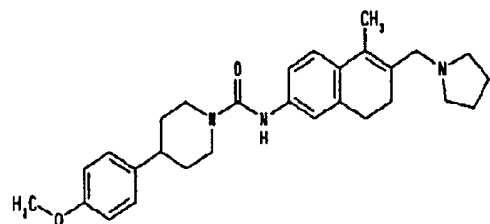
【0334】

実施例 201

Working Example 2 01

4-(4-メキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ペリジンカルボキサミド

4 - (4 -methoxyphenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 5 -methyl -7, 8-dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide



【化 386】

【Chemical Formula 3 86】

参考例 69 で得られた 5-メチル-6- (1-ピロリジニルメチル)- 7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (2H, dd, J=13.4, 4.0 Hz), 1.78 (4H, m), 1.89 (2H, d, J=11.4 Hz), 2.07 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (4H,m), 2.68-2.73 (3H, m), 2.98 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.26 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.20(2H, d, J=13.4 Hz), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12-7.20 (5H,m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.67 (2 H, dd, J=13.4, 4.0 Hz), 1.78 (4 H, m), 1.89 (2 H, d, J=11.4 Hz), 2.07 (3 H, s), 2.34 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (4 H, m), 2.68 - 2.73 (3 H, m), 2.98 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.26 (2 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.20 (2 H, d, J=13.4 Hz), 6.36 (1 H, s), 6.86 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.12 - 7.20 (5 H, m).

元素分析値	C28H37N3O2 として			
elemental analysis values	C28H37N3O2 doing			
計算値:C,	75.13;	H, 8.33;	N,	9.39
calculated value :C,	75.13 ;	H, 8.33;	N,	9. 39
実験値:C,	74.96;	H, 8.14;	N,	9.10

experimental value :C,	74.96 ;	H, 8.14;	N,	9.10
------------------------	---------	----------	----	------

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru)]

実施例 202

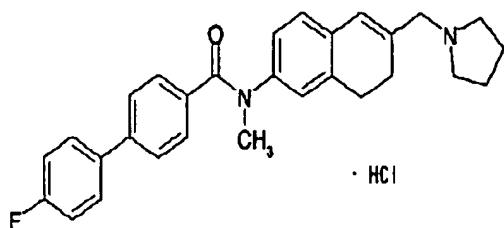
Working Example 2 02

4'-フルオロ-N-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

4' -fluoro -N- methyl -N- [6 - (1 -pyrrolidiny l methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthaleny l] [1, 1' -bipheny l] - 4 -carboxamide acetate

【化 387】

【Chemical Formula 3 87】



参考例 95 で得られた N-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 N- methyl -6- which is acquired with Reference Example 95 (1 -pyrrolidiny l methyl) - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine dihydrochloride .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.92-1.98 (4H, m), 2.39 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.73 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2H, m), 3.35 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.83 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.62 (1H, s), 6.92-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (2H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 10.60 (1H, brs).

¹H-nmr (DMSO -d₆) ;de: 1.92 - 1.98 (4 H, m), 2.39 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.73 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2 H, m), 3.35 (3 H, m), 3.44(2 H, m), 3.83 (2 H, d, J=5.6 Hz), 6.62 (1 H, s), 6.92 - 7.01 (2 H, m), 7.11 (1 H, s), 7.26 (2 H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.55(2 H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (2 H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 10.60 (1 H, brs) .

FABMS(pos)	441.2	[M+H] ⁺
FABMS (pos)	441. 2	[M+H] ⁺

【0335】

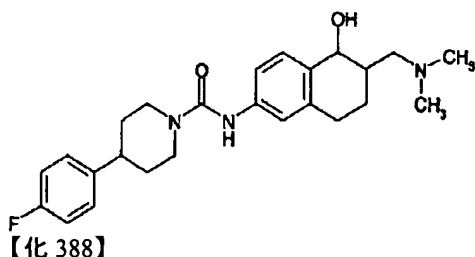
【0335】

実施例 203

Working Example 2 03

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5 -hydroxy -5, 6, 7, 8-tetrahydro -2- naphthaleny l] - 4 - (4 -fluoropheny l) - 1 -piperidine carboxamide



【Chemical Formula 3 88】

参考例 97 で得られた 4-(4-フルオロフェニル)-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1-ピペリジンカルボキサミド(1.00 g, 2.73 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とアセトニトリル(10 ml)混合溶液に N,N-ジメチルメチレンアンモニウムクロリド(638 mg, 6.82 mmol)を加え、室温で 1 日間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物をメタノール(15ml)に溶かし、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(103 mg, 2.73 mmol)を加えて 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残渣に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した後、水層に 4 規定水酸化ナトリウムを加えて塩基性にした。

これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:酢酸エチル) により精製し、ヘキサンで粉末とすることにより表題化合物 (231 mg) を得た。

融点: 160-163 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-n-ヘキサン)

4 it acquires with Reference Example 97 - (4 -fluorophenyl) -N- (5 -oxo -5, 6, 7, 8-tetrahydro -2- naphthalenyl) - 1 -piperidine carboxamide tetrahydrofuran of(1.00 g, 2.73 mmol) (10 ml) with in acetonitrile (10 ml) mixed solution 1 day after agitating, the solvent under vacuum was removed with room temperature including N, N- dimethyl methylene ammonium chloride (638 mg , 6.82 mmol).

In residue you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

oil which it acquires was melted in methanol (15 ml) , 1 hour afteragitating, solvent under vacuum was removed with under ice cooling including sodium borohydride (103 mg , 2.73 mmol).

In residue after washing with ethylacetate including 1 normal hydrochloric acid , in the water layer it made basic including 4 rule sodium hydroxide .

It extracted this with ethylacetate , with saturated saline after washing, driedwith anhydrous sodium sulfate , under vacuum removed solvent .

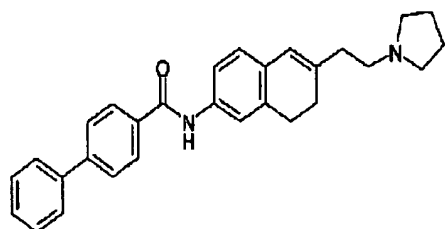
residue which it acquires was refined with column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) of the alumina B, title compound (231 mg) was acquired by making powder with hexane .

melting point : 160-163 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -n- hexane)

FAB(pos) 426.3	[M+H] ⁺
FAB (pos) 426. 3	[M+H] ⁺
実施例204	
Working Example 2 04	

フタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

[futareniru]] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide



【化 389】

【Chemical Formula 3 89】

参考例 103 で得られた N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (98.0 mg, 0.345 mmol) に濃塩酸 (2 ml) を加え、100 deg C で 16 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物 (79.0 mg, 0.326 mmol)、[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (64.6 mg, 0.326 mmol) と DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5ml) に氷冷下で WSC (62.5 mg, 0.326 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル(1:5)により粉末として、表題化合物 (36.8 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.67 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.46 (4H, m), 2.57 (2H, m), 2.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.59 (5H, m), 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.19 (1H, s).

融点: 184-186 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

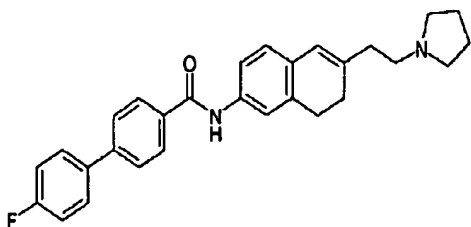
FAB(pos) 423.2 [M+H]⁺

【0336】

実施例 205

4'-フルオロ-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 390】



After 16 hours agitating with 100 deg C including concentrated hydrochloric acid (2 ml), the solvent under vacuum was removed in N-[6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]acetamide (98.0 mg, 0.345 mmol) which is acquired with Reference Example 103.

In residue you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate.

oil which it acquires (79.0 mg, 0.326 mmol), [1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid (64.6 mg, 0.326 mmol) with to dimethylformamide solution (1.5 ml) of DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) with under ice cooling 1 day it agitated with room temperature including WSC (62.5 mg, 0.326 mmol).

In reaction mixture you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate.

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent; ethylacetate), it acquired title compound (36.8 mg) with ethylacetate and isopropyl ether (1:5) as powder.

¹H nmr (DMSO-d₆) δ: 1.67 (4 H, m), 2.23 (2 H, m), 2.34 (2 H, m), 2.46 (4 H, m), 2.57 (2 H, m), 2.75 (2 H, m), 6.24 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 - 7.59 (5 H, m), 7.76 (2 H, d, J = 7.5 Hz), 7.82 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 10.19 (1 H, s).

melting point: 184-186 deg C (crystallization solvent: ethylacetate-isopropyl ether)

FAB (pos) 423.2 [M+H]⁺

【0336】

Working Example 205

4'-fluoro-N-[6-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【Chemical Formula 390】

参考例 103 で得られた N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ -2-ナフタレニル]アセトアミド (98.0 mg, 0.345 mmol) に濃塩酸 (2 ml) を加え、100 deg C で 16 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物 (79.0 mg, 0.326 mmol)、4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (64.6 mg, 0.326 mmol) と DMAP (39.8 mg, 0.326mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 ml) に氷冷下で WSC (62.5 mg, 0.326mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル(1:5)により粉末として、表題化合物 (75.1 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.68 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.50 (4H,m), 2.59 (2H, m), 2.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.81 (4H, m), 8.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.19 (1H, s).

融点: 187-189 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

After 16 hours agitating with 100 deg C including concentrated hydrochloric acid (2 ml), the solvent under vacuum was removed in N- [6 - [2 - (1 -pyrrolidinyl) ethyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] acetamide (98.0 mg, 0.345 mmol) which isacquired with Reference Example 103 .

In residue you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

oil which it acquires (79.0 mg, 0.326 mmol), 4' -fluoro [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxylic acid (64.6 mg, 0.326 mmol) with to dimethylformamide solution (1.5 ml) of DMAP (39.8 mg, 0.326mmol) with under ice cooling 1 day it agitated with room temperature including WSC (62.5 mg, 0.326mmol) .

In reaction mixture you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), it acquired title compound (75.1 mg) with ethylacetate and isopropyl ether (1: 5) as powder .

¹H nmr (DMSO -d₆);de: 1.68 (4 H, m), 2.23 (2 H, m), 2.35 (2 H, m), 2.50 (4 H, m), 2.59 (2 H, m), 2.75 (2 H, m), 6.24 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2 H, m), 7.56 (2 H, m), 7.81 (4 H, m), 8.04 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 10.19 (1 H, s).

melting point : 187-189 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -isopropyl ether)

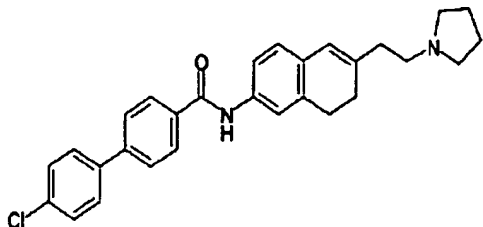
FAB (pos	441. 3	[M+H]	+
POSFAB	441. 3	[M+H]	+
実施例206			
Working Example 2 06			

ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【化 391】

【Chemical Formula 3 91】



参考例 103 で得られた N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (98.0 mg, 0.345 mmol) に濃塩酸 (2 ml) を加え、100 deg C で 16 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残査に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた油状物 (79.0 mg, 0.326 mmol)、4'-クロロ [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (64.6 mg, 0.326 mmol) と DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 ml) に氷冷下で WSC (62.5 mg, 0.326 mmol) を加え、室温で 1 日間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル(1:5)により粉末として、表題化合物 (78.4 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.67 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.57 (2H, m), 2.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (4H, m), 7.80 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.20 (1H, s).

融点: 207-209 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 457.2 [M+H]⁺

【0337】

実施例 207

4'-シアノ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 392】

After 16 hours agitating with 100 deg C including concentrated hydrochloric acid (2 ml), the solvent under vacuum was removed in N- [6 - [2 - (1 -pyrrolidinyl) ethyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] acetamide (98.0 mg, 0.345 mmol) which isacquired with Reference Example 103 .

In residue you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

oil which it acquires (79.0 mg, 0.326 mmol), 4' -chloro [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxylic acid (64.6 mg, 0.326 mmol) with to dimethylformamide solution (1.5 ml) of DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) with under ice cooling 1 day it agitated with room temperature including WSC (62.5 mg, 0.326 mmol) .

In reaction mixture you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate, after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate), it acquired title compound (78.4 mg) with ethylacetate and isopropyl ether (1: 5) as powder .

¹H nmr (DMSO -d₆) ;de: 1.67 (4 H, m), 2.23 (2 H, m), 2.34 (2 H, m), 2.45 (4 H, m), 2.57 (2 H, m), 2.75 (2 H, m), 6.24 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (4 H, m), 7.80 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (2 H, d, J = 8.7 Hz), 10.20 (1 H, s).

melting point : 207-209 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -isopropyl ether)

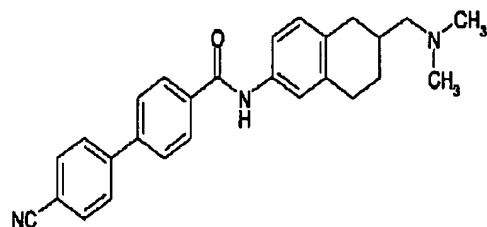
FAB (pos) 457.2 [M+H]⁺

【0337】

Working Example 2 07

4' -cyano -N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 92】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミンと 4'-シアノ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.24-2.46 (3H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.74 (7H, m), 7.98 (2H, d, J=8.4 Hz).

融点: 183-185 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

title compound was acquired N- [(6-amino -1, 2, 3, 4-tetrahydro -2- naphthalenyl) methyl] -N, N- dimethyl amine and 4' -cyano [1, 1' -biphenyl] -making use of 4 -carboxylic acid , by doing operation of being similar to the Working Example 1) .

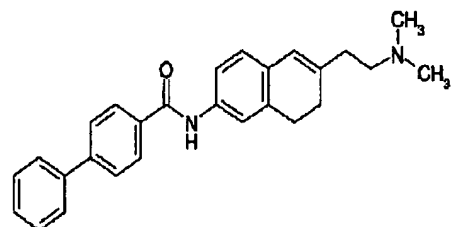
¹H nmr (CDCl₃) ;de: 1.42 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.24 - 2.46 (3 H, m), 2.84 - 2.95(3 H, m), 7.10 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (1 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.74 (7 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.4 Hz).

melting point : 183-185 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -isopropyl ether)

FAB (pos) 410.2	[M+H] ⁺
FAB (pos) 410. 2	[M+H] ⁺
実施例208	
Working Example 2 08	

フタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

[futareniiru]] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide



【化 393】

【Chemical Formula 3 93】

参考例 104 で得られた N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (57.5 mg, 0.223 mmol) に濃塩酸 (1.5 ml) を加え、100 deg C で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。

残査に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

In N- [6 - [2 - (dimethylamino) ethyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] acetamide (57.5 mg , 0.223 mmol) which is acquired with Reference Example 104 1 hour after agitating, solvent under vacuum was removed with 100 deg C including concentrated hydrochloric acid (1.5 ml).

In residue you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate

得られた油状物 (30 mg, 0.139 mmol)、[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (30.2 mg, 0.139 mmol) と DMAP (16.9 mg, 0.139 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (0.7 ml) に氷冷下で WSC (29.2 mg, 0.139 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル (1:5) により粉末として、表題化合物 (12.4mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.29 (8H, m), 2.41 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.46 (3H, m), 7.63 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 148-150 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

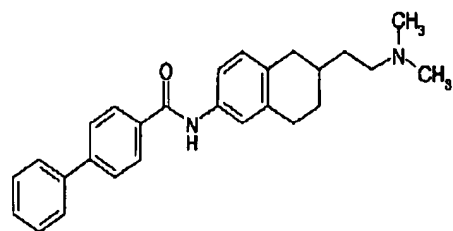
FAB (pos) 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0338】

実施例 209

N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 394】



実施例 208 で得られた N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (20 mg, 0.050 mmol) とパラジウム-炭素 (10 mg) のメタノール溶液 (5 ml) を水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。

触媒をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。

sodium sulfate .

oil which it acquires (30 mg , 0.1 39 mmol) , [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxylic acid (30.2 mg , 0.1 39 mmol) with to dimethylformamide solution (0.7 ml) of DMAP (16.9 mg , 0.1 39 mmol) with under ice cooling 16 hours it agitated with room temperature including WSC (29.2 mg , 0.1 39 mmol) .

In reaction mixture you washed with aqueous potassium carbonate solution and saturated saline including the ethylacetate , after drying, under vacuum removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

Refining residue which it acquires with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) , it acquired title compound (12.4 mg) with ethylacetate and isopropyl ether (1: 5) as powder .

^1H nmr (CDCl_3) ; δ : 2.29 (8 H, m), 2.41 (2 H, m), 2.46 (2 H, m), 2.84 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.24 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (1 H, m), 7.41 (1 H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.46 (3 H, m), 7.63 (2 H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.71 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1 H, br), 7.94 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz).

melting point : 148-150 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -isopropyl ether)

FAB (pos) 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0338】

Working Example 2 09

N- [6 - [2 - (dimethylamino) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide

【Chemical Formula 3 94】

N- which is acquired with Working Example 2 08 [6 - [2 - (dimethylamino) ethyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxamide (20 mg , 0.050 mmol) with methanol solution (5 ml) of palladium -carbon (10 mg) 4 hours was agitated under hydrogen atmosphere .

After filtering catalyst , filtrate under vacuum was concentrated.

得られた残渣をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製して、酢酸エチルとヘキサン(1:3)により粉末として、表題化合物（4.0 mg）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60 (4H, m), 1.92 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.42 (3H, m), 2.84 (3H, m), 7.06 (1H, d, J=8.1Hz), 7.32 (1H, m), 7.46 (4H, m), 7.63 (2H, d, J=6.9Hz), 7.72 (3H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1Hz).

融点: 112-114 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

Refining residue which it acquires with column chromatography (developing solvent ;ethylacetate) of alumina B, it acquired title compound (4.0 mg) with ethylacetate and hexane (1: 3) as powder .

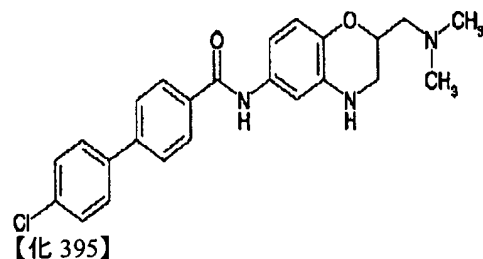
¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.60 (4 H, m), 1.92 (1 H, m), 2.26 (6 H, s), 2.42 (3 H, m), 2.84 (3 H, m), 7.06 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.32 (1 H, m), 7.46 (4 H, m), 7.63 (2 H, d, J=6.9Hz), 7.72 (3 H, m), 7.94 (2 H, d, J=8.1Hz).

melting point : 112-114 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -isopropyl ether)

FAB(pos)	399.2	[M+H] ⁺
FAB (pos)	399. 2	[M+H] ⁺
実施例2	10	
Working Example 2	10	

ロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

low 2H-1, 4- benzoxazine -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide



【Chemical Formula 3 95】

参考例 105 で得られた 6-アミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1,4-ベンゾオキサジンをういて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33 (6H, s), 2.44-2.65 (2H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.87 (1H, brs), 4.24-4.26 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.5, 8.6 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.43 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.54 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz).

融点: 227-230 deg C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0339】

実施例 211

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 6-amino -2- where it acquires with Reference Example 105 making use of (dimethylamino) methyl -1, 4- benzoxazine , as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.33 (6 H, s), 2.44 - 2.65 (2 H, m), 3.15 - 3.21 (1 H, m), 3.41 - 3.46 (1 H, m), 3.87 (1 H, brs), 4.24 - 4.26 (1 H, m), 6.61 (1 H, dd, J=2.5, 8.6 Hz), 6.81 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.28 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.43 (2 H, d, J=6.5 Hz), 7.54 (2 H, d, J=6.5 Hz), 7.64 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1 H, s), 7.90 (2 H, d, J=8.4 Hz).

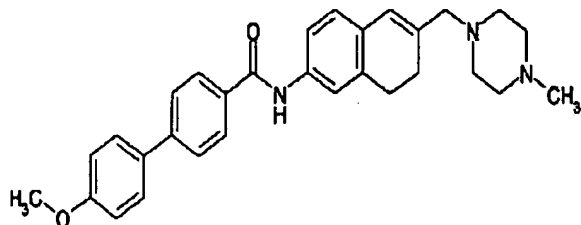
melting point : 227-230 deg C (crystallization solvent : diisopropyl ether)

[0339]

Working Example 2 11

4'-メトキシ-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 396】



参考例 106 で得た 6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.31 (3H, s), 2.33 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.49 (8H, bs), 2.84 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.07 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.00-7.03 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz).

4'-methoxy-N-[6-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl][1,1'-biphenyl]-4-carboxy amide

【Chemical Formula 3 96】

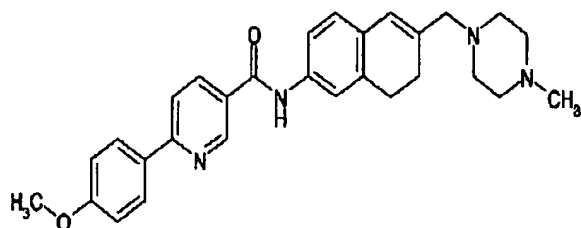
By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 106 - [(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-making use of 7 and 8-dihydro-2-naphthalene amine, it acquired the title compound as colorless powder.

¹H nmr (CDCl₃) δ: 2.31 (3 H, s), 2.33 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.49 (8 H, bs), 2.84 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.07 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.00 - 7.03 (3 H, m), 7.36 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.51 (1 H, s), 7.58 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.91 (2 H, d, J=8.4 Hz).

融点: 208-210 °C	(結晶化溶媒: 酢酸エチル)			
melting point: 208-210 *	(crystallization solvent: ethylacetate)			
実施例 212				
Working Example 2 12				

ニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

[niru]) methyl]-7, 8-dihydro -2- naphthalenyl]nicotinamide



【化 397】

【Chemical Formula 3 97】

参考例 106 で得た 6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 106 - [(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-making use of 7 and 8-dihydro-2-naphthalene amine, it acquired the title compound as colorless powder.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (3H, s), 2.33 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.47 (8H, bs), 2.84 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.07 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.01-7.04 (3H, m), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.49 (1H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.03 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.1 Hz, 8.7 Hz), 9.09 (1H, s).

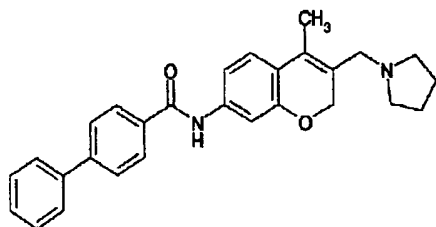
融点: 235-237 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル)

【0340】

実施例 213

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 398】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

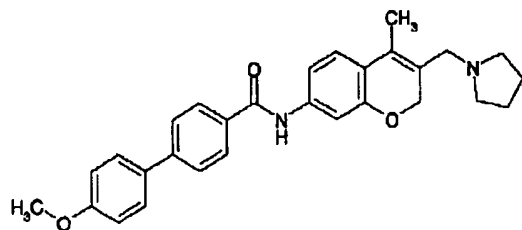
¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.14-7.50 (6H, m), 7.63 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

融点: 176-178 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 214

4'-メトキシ-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 399】



colorless powder .

¹H nmr (CDCl₃);de: 2.30 (3 H, s), 2.33 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.47 (8 H, bs), 2.84 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.07 (2 H, s), 3.89 (3 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.01 - 7.04 (3 H, m), 7.37 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.78 - 7.81 (2 H, m), 8.03 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.21 (1 H, dd, J=2.1 Hz, 8.7 Hz), 9.09 (1 H, s).

melting point : 235-237 deg C (crystallization solvent :ethylacetate)

【0340】

Working Example 2 13

N- [4 -methyl -3- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 3 98】

By doing operation of being similar to Working Example 1 4 -methyl -3- where itacquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.77 (4 H, s), 2.05 (3 H, s), 2.51 (4 H, s), 3.25 (2 H, s), 4.74 (2 H, s), 7.14 - 7.50(6 H, m), 7.63 (2 H, d, J=7.2 Hz), 7.71 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz).

melting point : 176-178 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 2 14

4' -methoxy -N- [4 -methyl -3- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 3 99】

参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14-7.31 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.89 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz).

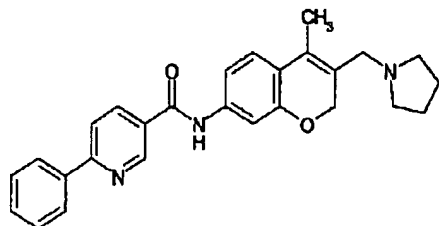
融点: 195-197 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0341】

実施例 215

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-6-フェニルニコチンアミド

【化 400】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.14-7.28 (3H, m), 7.47-7.54 (3H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 8.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.13 (1H, s).

By doing operation of being similar to Working Example 1 4 -methyl -3- where itacquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.77 (4 H, s), 2.05 (3 H, s), 2.51 (4 H, s), 3.25 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 4.74 (2 H, s), 7.01 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.14 - 7.31 (3 H, m), 7.57 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.66 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.91 (2 H, d, J=8.4 Hz).

melting point : 195-197 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

【0341】

Working Example 2 15

N- [4 -methyl -3- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] - 6 -phenyl nicotinamide

【Chemical Formula 4 00】

By doing operation of being similar to Working Example 1 4 -methyl -3- where itacquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.77 (4 H, s), 2.05 (3 H, s), 2.51 (4 H, s), 3.25 (2 H, s), 4.74 (2 H, s), 7.14 - 7.28(3 H, m), 7.47 - 7.54 (3 H, m), 7.81 - 7.87 (2 H, m), 8.06 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.27 (1 H, d, J=8.4 Hz), 9.13 (1 H, s).

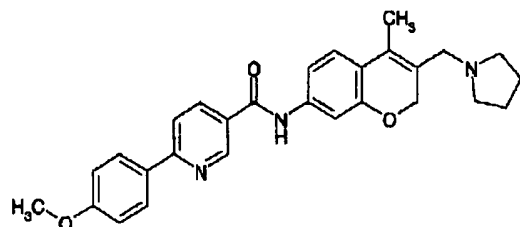
融点: 192-193 °C		(結晶化溶媒: 酢酸エチル)			
melting point : 192-193 *		(crystallization solvent :ethylacetate)			
実施例 216					
Working Example 2 16					

ルメチル)-2H-クロメン-7-イル] ニコチンアミド

jp11 methyl) -2H-chromene -7-yl] nicotinamide

【化 401】

【Chemical Formula 4 01】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14-7.26 (3H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.03 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.21 (1H, d, J=6.6 Hz), 9.09 (1H, s).

By doing operation of being similar to Working Example 1 4-methyl -3- where itacquires with Reference Example 107 (1-pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine, it acquired the title compound as colorless powder.

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.77 (4 H, s), 2.05 (3 H, s), 2.51 (4 H, s), 3.25 (2 H, s), 3.89 (3 H, s), 4.74 (2 H, s), 7.03 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.14 - 7.26 (3 H, m), 7.75 - 7.81 (2 H, m), 8.03 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.21 (1 H, d, J=6.6 Hz), 9.09 (1 H, s).

融点:	201	203	°C	(結晶化溶媒:酢酸エ	チ	ル)
melting point :	201	203	*	crystallization solvent :acetic acid [e]	jp8	jp11)

【0342】

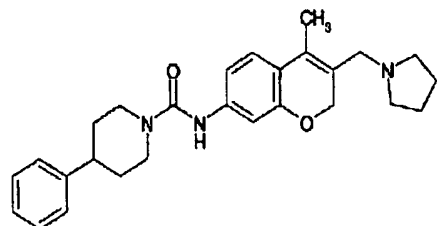
【0342】

実施例 217

Working Example 2 17

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキシアミド

N- [4-methyl -3- (1-pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] - 4-phenyl -1- piperidine carboxy amide



【化 402】

【Chemical Formula 4 02】

参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.72-1.95 (8H, m), 2.03 (3H, s), 2.54 (4H, s), 2.63-2.76 (1H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 3.27 (2H, s), 4.19-4.23 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.01-7.32 (7H, m).

融点: 125-127 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル

By doing operation of being similar to Working Example 99 4-methyl -3- where itacquires with Reference Example 107 (1-pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine, it acquired the title compound as colorless powder.

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.72 - 1.95 (8 H, m), 2.03 (3 H, s), 2.54 (4 H, s), 2.63 - 2.76 (1 H, m), 2.95 -3.00 (2 H, m), 3.27 (2 H, s), 4.19 - 4.23 (2 H, m), 4.70 (2 H, s), 6.39 (1 H, s), 6.83 (1 H, s), 7.01 -7.32 (7 H, m).

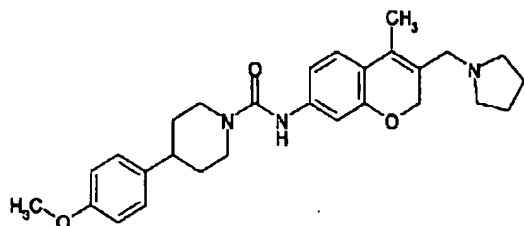
melting point : 125-127 deg C (crystallization

ージイソプロピルエーテル)

実施例 218

4-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 403】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.63-1.91 (8H, m), 2.02 (3H, s), 2.49 (4H, s), 2.61-2.71 (1H, m), 2.93-3.01 (2H, m), 3.23 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.16-4.21 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.82-6.91 (3H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.10-7.15 (3H, m).

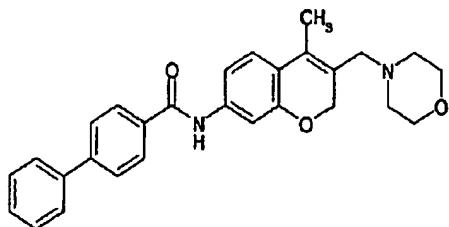
融点: 144-146 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0343】

実施例 219

N-[4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 404】



参考例 108 で得た 4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.01 (3H, s), 2.37 (4H, s), 3.32 (2H, s), 3.57 (4H, s), 4.63 (2H, s), 7.23 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38-7.54 (5H, m), 7.76 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.04 (2H, d, J=7.5 Hz).

solvent : ethylacetate *diisopropyl ether)

Working Example 2 18

4 - (4 -methoxyphenyl) -N- [4 -methyl -3- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] - 1 -piperidine carboxy amide

【Chemical Formula 4 03】

By doing operation of being similar to Working Example 99 4 -methyl -3- where itacquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H nmr (CDCl₃) ;de: 1.63 - 1.91 (8 H, m) , 2.02 (3 H, s) , 2.49 (4 H, s) , 2.61 - 2.71 (1 H, m) , 2.93 - 3.01 (2 H, m) , 3.23 (2 H, s) , 3.79 (3 H, s) , 4.16 - 4.21 (2 H, m) , 4.69 (2 H, s) , 6.34 (1 H, s) , 6.82 - 6.91 (3 H, m) , 6.99 - 7.02 (1 H, m) , 7.10 - 7.15 (3 H, m) .

melting point : 144-146 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -n- hexane)

[0343]

Working Example 2 19

N- [4 -methyl -3- (4 -morpholinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 04】

By doing operation of being similar to Working Example 1 4 -methyl -3- where itacquires with Reference Example 108 (4 -morpholinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H nmr (DMSO -d₆) ;de: 2.01 (3 H, s) , 2.37 (4 H, s) , 3.32 (2 H, s) , 3.57 (4 H, s) , 4.63 (2 H, s) , 7.23 (1 H, d, J=8.1 Hz) , 7.38 - 7.54 (5 H, m) , 7.76 (2 H, d, J=7.5 Hz) , 7.84 (2 H, d, J=8.1 Hz) , 8.04 (2 H, d, J=7.5 Hz) .

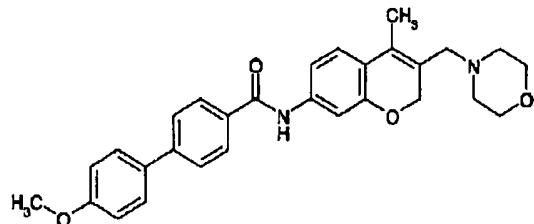
J=8.1 Hz), 10.27 (1H, s).

融点: 162-164 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 220

4'-メトキシ-N-[4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 405】



参考例 108 で得た 4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00 (3H, s), 2.37 (4H, s), 3.11 (2H, s), 3.57 (4H, s), 3.82 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.07 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38-7.40 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.23 (1H, s).

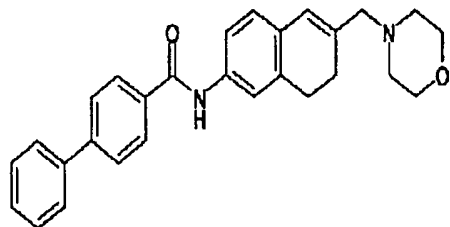
融点: 198-200 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0344】

実施例 221

N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 406】



参考例 109 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

Hz), 10.27 (1 H, s).

melting point : 162-164 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 2 20

4' -methoxy -N- [4 -methyl -3- (4 -morpholinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 05】

By doing operation of being similar to Working Example 1 4 -methyl -3- where it acquires with Reference Example 108 (4 -morpholinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H nmr (DMSO -d₆) δ: 2.00 (3 H, s), 2.37 (4 H, s), 3.11 (2 H, s), 3.57 (4 H, s), 3.82 (3 H, s), 4.63 (2 H, s), 7.07 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.38 - 7.40 (2 H, m), 7.72 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.01 (2 H, d, J=8.4 Hz), 10.23 (1 H, s).

melting point : 198-200 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

【0344】

Working Example 2 21

N- [6 - (4 -morpholinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 06】

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 109 - (4 -morpholinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as colorless powder .

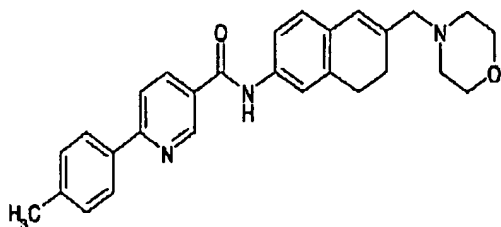
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.45 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, t, J=4.7 Hz), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.36-7.78 (10H, m), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz).

融点:180-181 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 222

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化 407】



参考例 109 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.43 (7H, m), 2.85 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, t, J=4.5 Hz), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 9.12 (1H, s).

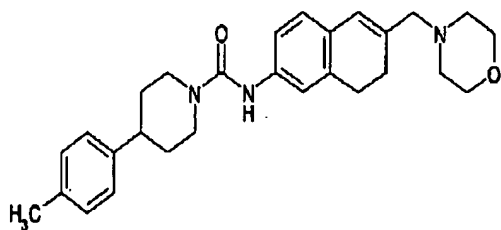
融点:233-234 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0345】

実施例 223

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 408】



¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.34 (2 H, t, J=8.4 Hz), 2.45 (4 H, m), 2.85 (2 H, t, J=8.4 Hz), 3.06 (2 H, s), 3.73 (4 H, t, J=4.7 Hz), 6.36 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.36 - 7.78 (10 H, m), 7.93 (2 H, d, J=8.1 Hz).

melting point :180-181 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 2 22

6 - (4 -methylphenyl) -N- [6 - (4 -morpholinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide

【Chemical Formula 4 07】

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 109 - (4 -morpholinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.39 (2 H, t, J=8.4 Hz), 2.43 (7 H, m), 2.85 (2 H, t, J=8.4 Hz), 3.06 (2 H, s), 3.73 (4 H, t, J=4.5 Hz), 6.36 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.30 - 7.38 (3 H, m), 7.50 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 7.84 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.24 (1 H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 9.12 (1 H, s).

melting point :233-234 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

[0345]

Working Example 2 23

4 - (4 -methylphenyl) -N- [6 - (4 -morpholinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxamide

【Chemical Formula 4 08】

参考例 109 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

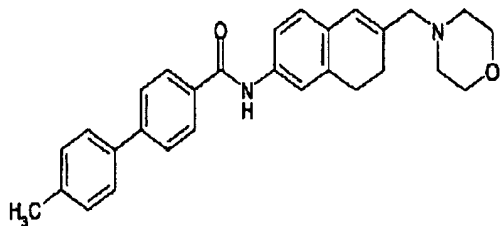
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.75 (4H, m), 1.90 (2H, m), 2.27-2.43 (7H, m), 2.72 (1H, m), 2.79 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.93-3.04 (4H, m), 3.72 (4H, m), 4.20 (2H, d, J=11.7 Hz), 6.31 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.05-7.26 (6H, m).

融点: 231-214 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 224

4'-メチル-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 409】



参考例 109 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.42-2.44 (7H, m), 2.84 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.06 (2H, s), 3.72 (4H, t, J=4.2 Hz), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.51-7.54 (3H, m), 7.68 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz).

融点: 196-197 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0346】

実施例 225

2'-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 410】

By doing operation of being similar to Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 109 - (4 -morpholinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.65 - 1.75 (4 H, m), 1.90 (2 H, m), 2.27 - 2.43 (7 H, m), 2.72 (1 H, m), 2.79 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.93 - 3.04 (4 H, m), 3.72 (4 H, m), 4.20 (2 H, d, J=11.7 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.39 (1 H, s), 6.92 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.05 - 7.26 (6 H, m).

melting point : 231-214 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 2 24

4' -methyl -N- [6 - (4 -morpholinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 09】

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 109 - (4 -morpholinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 2.33 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.42 - 2.44 (7 H, m), 2.84 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.06 (2 H, s), 3.72 (4 H, t, J=4.2 Hz), 6.36 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.25 - 7.29 (2 H, m), 7.37 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.51 - 7.54 (3 H, m), 7.68 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=8.1 Hz).

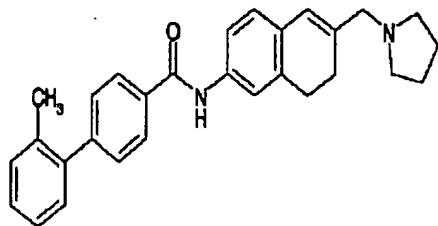
melting point : 196-197 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

【0346】

Working Example 2 25

2' -methyl -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 10】



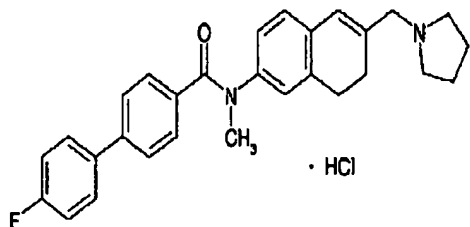
参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 177-178 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 226

4'-フルオロ-N-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド 塩酸塩

【化 411】



参考例 113 で得た N-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8 ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩 (315 mg, 1.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (25ml) に溶解し、4-ブromo安息香酸 (402 mg, 2.0 mmol)、WSC (383 mg, 2.0mmol)、HOBt (270 mg, 2.0 mmol)、DMAP (244mg, 2.0 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルと水を加え抽出した。

酢酸エチル層を減圧下で濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=33:67) にて精製した。

溶出液を減圧下で濃縮し、ジメトキシエタン-テトラヒドロフラン (10:1 5.5 ml) に溶解し、4-フルオロフェニルほう酸 (73 mg, 0.52 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (15 mg, 0.013 mmol)、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (0.433 ml) を加え、窒素雰囲気下、90 deg C で 5.5 時間加熱還流した。

反応液を冷水中にあげ、酢酸エチルで抽出し

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as colorless powder .

melting point : 177-178 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 2 26

4' -fluoro -N- methyl -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide acetate

【Chemical Formula 4 11】

N- methyl -6- which is acquired with Reference Example 113 (1 -pyrrolidinyl methyl) - it melted 7 and 8 dihydro -2- naphthalene amine dihydrochloride (315 mg , 1.0 mmol) in N, N- dimethylformamide (25 ml) , 16 hours it agitated with room temperature 4 -bromo benzoic acid (402 mg , 2.0 mmol) , WSC (383 mg , 2.0mmol) , HOBt (270 mg , 2.0 mmol) , including DMAP (244 mg , 2.0 mmol) .

It extracted in reaction mixture including ethylacetate and water.

ethyl acetate layer was concentrated under vacuum , residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ; ethylacetate : n- hexane = 33:67) .

It concentrated eluate under vacuum , melted in dimethoxyethane -tetrahydrofuran (10: 15.5 ml) , under nitrogen atmosphere , 5.5 hours heating and refluxing it did with 90 deg C 4 -fluorophenyl boric acid (73 mg , 0.52 mmol) , tetrakis (triphenyl phosphine) palladium complex (15 mg , 0.013 mmol) , including 2 N sodium carbonate aqueous solution (0.433 ml) .

You opened reaction mixture in cold water , extracted with

た。

酢酸エチル層を濃縮し、残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）にて精製した。

溶出液に 4N 塩化水素 酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。

得られた残査をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物(108 mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.92-1.98 (4H, m), 2.39 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.73 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2H, m), 3.35 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.83 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.62 (1H, s), 6.92-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (2H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 10.60 (1H, brs.).

融点:201-203 deg C (結晶化溶媒:メタノール-ジイソプロピルエーテル)

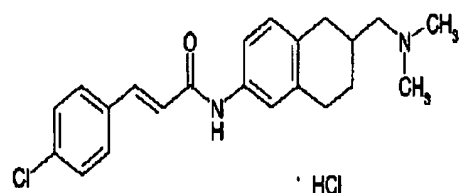
FAB(pos) 441.2 [M+H]⁺

【0347】

実施例 227

(E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-プロペンアミド 塩酸塩

【化 412】



実施例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点:243-245 deg C (結晶化溶媒:メタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例 228

6-(4-メチルフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジンメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化 413】

ethylacetate .

ethyl acetate layer was concentrated, residue was refined with alumina column chromatography (developing solvent ;ethylacetate).

In eluate it concentrated under vacuum including 4 Nhydrogen chloride ethylacetate solution .

recrystallization doing residue which it acquires with methanol -ethylacetate , itacquired title compound (108 mg).

¹H-nmr (DMSO -d₆);de: 1.92 - 1.98 (4 H, m), 2.39 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.73 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2 H, m), 3.35 (3 H, m), 3.44(2 H, m), 3.83 (2 H, d, J=5.6 Hz), 6.62 (1 H, s), 6.92 - 7.01 (2 H, m), 7.11 (1 H, s), 7.26 (2 H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.55(2 H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (2 H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 10.60 (1 H, brs.).

melting point :201-203 deg C (crystallization solvent :methanol -diisopropyl ether)

FAB (pos) 441.2 [M+H]⁺

【0347】

Working Example 2 27

(E) - 3 - (4 -chlorophenyl) -N- [6 - [(dimethylamino) methyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro -2- naphthalenyl] - 2 -propene amide acetate

【Chemical Formula 4 12】

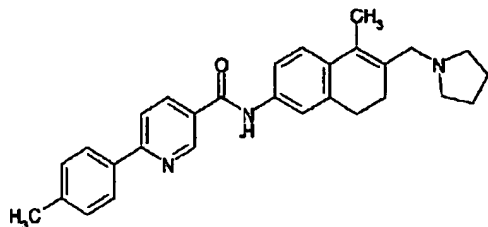
By doing operation of being similar to Working Example 4, it acquired the title compound as colorless powder .

melting point :243-245 deg C (crystallization solvent :methanol -diisopropyl ether)

Working Example 2 28

6 - (4 -methylphenyl) -N- [5 -methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] nicotinamide

【Chemical Formula 4 13】



参考例 69 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点:175-176 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

By doing operation of being similar to Working Example 1 5 -methyl -6- where itacquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine , it acquired title compound as colorless powder .

melting point :175-176 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

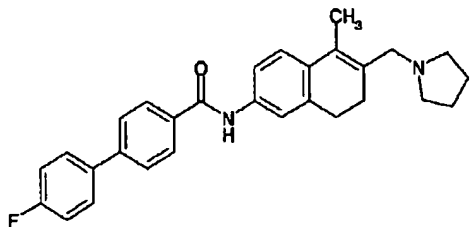
元素分析値		C ₂₉ H ₃₀ N ₃ O として	
elemental analysis values		C ₂₉ H ₃₀ N ₃ O doing	
計算値:C,		79.78; H, 6.93;	N, 9.63
calculated value :C,		79.78 ; H, 6.93;	N, 9. 63
実験値	:C,	79.66; H, 6.97;	N, 9.68
experimental value	:C,	79.66 ; H, 6.97;	N, 9. 68

【0348】

実施例 229

4'-フルオロ-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 414】



参考例 69 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点:199-201 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-

【0348】

Working Example 2 29

4' -fluoro -N- [5 -methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 14】

By doing operation of being similar to Working Example 1 5 -methyl -6- where itacquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine , it acquired title compound as colorless powder .

melting point :199-201 deg C (crystallization

ジイソプロピルエーテル)

solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

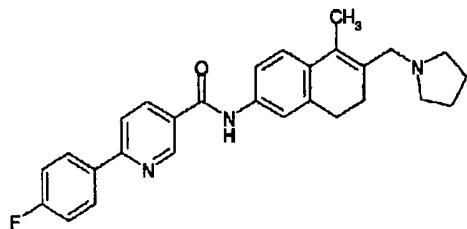
元素分析値 C ₂₉ H ₃₀ FN ₂ O として			
elemental analysis values C ₂₉ H ₃₀ FN ₂ O doing			
計算値 :C, 79.06; H,	6.63;	N,	6.36
calculated value :C, 79.06; H,	6.63 ;	N,	6. 36
実験値 :C, 79.01; H,	6.81;	N,	6.45
experimental value :C, 79.01; H,	6.81 ;	N,	6. 45
実施例 2	230		
Working Example 2	230		

ルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチン
アミド

jp11 methyl) -7, 8-dihydro -2- naphthalenyl]nicotinamide

【化 415】

【Chemical Formula 4 15】



参考例 69 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 1 5 -methyl -6- where itacquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired title compound as colorless powder .

融点:204-205 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point :204-205 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

元素分析値			C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O として		
elemental analysis values			C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O doing		
計算	算値	:C,	76.17; H, 6.39;	N,	9.52
Calculation	Calculation value	:C,	76.17 ; H, 6.39;	N,	9. 52

9.62

9. 62

【0349】

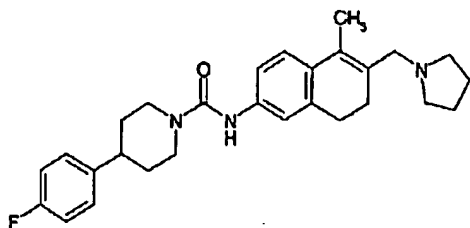
【0349】

実施例 231

Working Example 2 31

4-(4-フルオロフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 416】



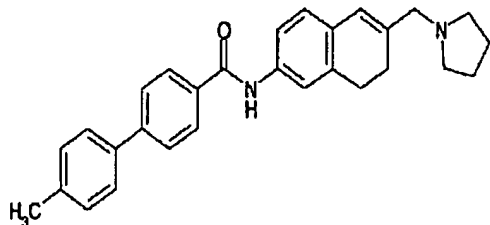
参考例 69 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点:172-173 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 232

4'-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 417】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点:176-177 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0350】

実施例 233

N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-6-フェニルニコチンアミド

【化 418】

4-(4-fluorophenyl)-N-[5-methyl-6-(1-pyrrolidinylmethyl)-7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl]-1-piperidinecarboxy amide

【Chemical Formula 4 16】

By doing operation of being similar to Working Example 99 5-methyl-6- where itacquires with Reference Example 69 (1-pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro-2-naphthalene amine, it acquired title compound as colorless powder.

melting point :172-173 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 2 32

4'-methyl -N-[6-(1-pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] [1,1'-biphenyl] - 4-carboxy amide

【Chemical Formula 4 17】

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquireswith Reference Example 54 - (1-pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro-2-naphthalene amine, it acquired the title compound as colorless powder.

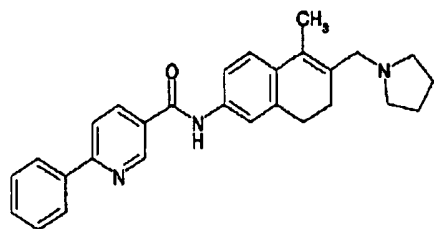
melting point :176-177 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

[0350]

Working Example 2 33

N-[5-methyl-6-(1-pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8-dihydro-2-naphthalenyl] - 6-phenyl nicotinamide

【Chemical Formula 4 18】



参考例 69 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)- 7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点:178-179 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

By doing operation of being similar to Working Example 1 5 -methyl -6- where itacquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine , it acquired title compound as colorless powder .

melting point :178-179 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

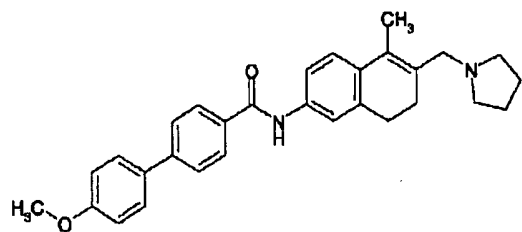
元素分析値		C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O として		
elemental analysis values		C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O doing		
計算値:C,		79.40; H, 6.90;	N,	9.92
calculated value :C,		79.40 ; H, 6.90;	N,	9. 92
実験値:C,		79.13; H, 6.82;	N,	10.03
experimental value :C,		79.13 ; H, 6.82;	N,	10. 03
実施例2	23	4		
Working Example 2	23	4		

7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 419】

7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 19】



参考例 69 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)- 7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 1 5 -methyl -6- where itacquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (4H,m), 2.10(3H,s), 2.37 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.53(4H, m), 2.76 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.28(2H,s), 3.87 (3H, s), 7.01 (1H, d,J=8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=7.8 Hz).

融点:179-180 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.78 (4 H, m), 2.10 (3 H, s), 2.37 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.53 (4 H, m), 2.76 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.28 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 7.01 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.27 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.46 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1 H, s), 7.57 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.81(1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=7.8 Hz).

melting point :179-180 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

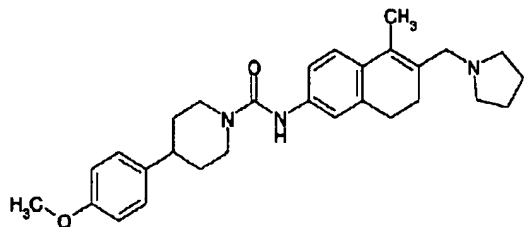
元素分析値		C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₂ として	
elemental analysis values		C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₂ doing	
計算値:C,		79.61; H, 7.13;	N, 6.19
calculated value :C,		79.61 ; H, 7.13;	N, 6. 19
実験値	:C,	79.35; H, 7.28;	N, 6.24
experimental value	:C,	79.35 ; H, 7.28;	N, 6. 24

【0351】

実施例 235

4-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 420】



参考例 69 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (2H, dd, J=13.4, 4.0 Hz), 1.78 (4H, m), 1.89 (2H, d, J=11.4 Hz), 2.07 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (4H, m), 2.68-2.73 (3H, m), 2.98 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.26 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.20(2H, d, J=13.4 Hz), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12-7.20 (5H, m).

[0351]

Working Example 2 35

4 - (4 -methoxyphenyl) -N- [5 -methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxy amide

【Chemical Formula 4 20】

By doing operation of being similar to Working Example 99 5 -methyl -6- where itacquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired title compound as colorless powder .

¹H-nmr (CDCl₃);de: 1.67 (2 H, dd, J=13.4, 4.0 Hz), 1.78 (4 H, m), 1.89 (2 H, d, J=11.4 Hz), 2.07 (3 H, s), 2.34 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (4 H, m), 2.68 - 2.73 (3 H, m), 2.98 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.26 (2 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.20 (2 H, d, J=13.4 Hz), 6.36 (1 H, s), 6.86 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.12 - 7.20 (5 H, m).

融点:163-164 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point :163-164 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

元素分析値			C ₂₈ H ₃₇ N ₃ O ₂ として		
elemental analysis values			C ₂₈ H ₃₇ N ₃ O ₂ doing		
計算	算値	:C,	75.13; H, 8.33;	N,	9.39
Calculation	Calculation value	:C,	75.13 ; H, 8.33;	N,	9.39

9.10

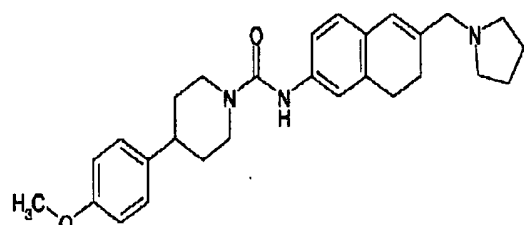
9.10

実施例 236

Working Example 2 36

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

4 - (4 -methoxyphenyl) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxy amide



【化 421】

【Chemical Formula 4 21】

参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as colorless powder .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-1.91 (8H, m), 2.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.54 (4H, m), 2.73-2.81 (3H, m), 2.98 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (2H, d, J=13.1 Hz), 6.31 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06-7.20 (5H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.61 - 1.91 (8 H, m), 2.31 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.54 (4 H, m), 2.73 - 2.81 (3 H, m), 2.98 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2 H, s), 3.79 (3 H, s), 4.20 (2 H, d, J=13.1 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.36 (1 H, s), 6.86 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.06 - 7.20 (5 H, m).

融点:175-176 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point :175-176 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

【0352】

[0352]

実施例 237

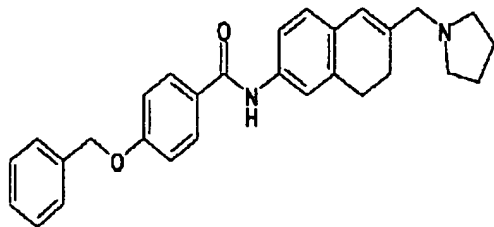
Working Example 2 37

4-(ベンジルオキシ)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

4 - (benzyloxy) -N- [6 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] benzamide

【化 422】

【Chemical Formula 4 22】



参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点:174-175 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

By doing operation of being similar to Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 54 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7 and 8 -dihydro -2- naphthalene amine , it acquired the title compound as colorless powder .

melting point :174-175 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

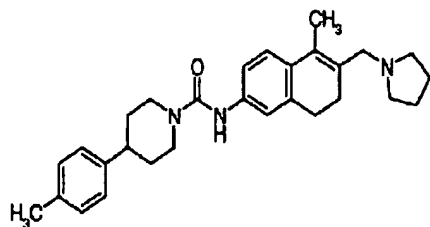
元素分析値		C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₂ として		
elemental analysis values		C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₂ doing		
計算値:C,		78.84; H, 7.09;	N,	6.87
calculated value :C,		78.84 ; H, 7.09;	N,	6. 87
実験値	:C,	79.06; H, 6.99;	N,	6.41
experimental value	:C,	79.06 ; H, 6.99;	N,	6. 41

【0353】

実施例 238

4-(4-メチルフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-ピペリジンカルボキシアミド]

【化 423】



参考例 69 で得られた 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.78 (6H, m), 1.90 (2H, d, J=12.9 Hz), 2.07 (3H, s), 2.33-2.37 (5H, m), 2.53 (4H, m), 2.68-2.74 (3H, m), 2.99 (2H,

【0353】

Working Example 2 38

4 - (4 -methylphenyl) -N- [5 -methyl -6- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxy amide

【Chemical Formula 4 23】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 69 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H-nmr (CDCl₃);δ: 1.65 - 1.78 (6 H, m), 1.90 (2 H, d, J=12.9 Hz), 2.07 (3 H, s), 2.33 - 2.37 (5 H, m), 2.53(4 H, m), 2.68 - 2.74 (3 H, m), 2.99 (2 H, m),

m), 3.27 (2H, s), 4.21 (2H, d, J=13.2 Hz), 6.37 (1H, s), 7.09-7.21 (7H, m).

融点: 159-160 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

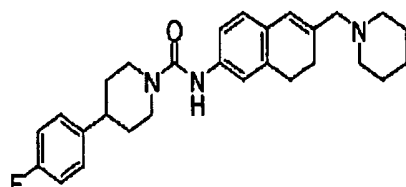
3.27 (2 H, s), 4.21 (2 H, d, J=13.2 Hz), 6.37 (1 H, s), 7.09 - 7.21 (7 H, m).

melting point : 159-160 deg C (crystallization solvent : ethylacetate - diisopropyl ether)

FAB(pos) 444.3	[M+H] ⁺
FAB (pos) 444.3	[M+H] ⁺
実施例 239	
Working Example 239	

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

4 - (4 - fluorophenyl) - N - [6 - (1 - bipyridinyl methyl) - 7 and 8 - dihydro - 2 - naphthalenyl] - 1 - piperidine carboxy amide



【化 424】

【Chemical Formula 4 24】

参考例 114 で得られた 6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 114 - (1 - bipyridinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro - 2- naphthalene amine dihydrochloride .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (2H, m), 1.56-1.75 (6H, m), 1.89 (2H, d, J=12.3Hz), 2.27-2.36 (6H, m), 2.70 (1H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.88-3.00(4H, m), 4.20 (2H, d, J=13.2 Hz), 6.29 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.91-7.08(4H, m), 7.14-7.20 (3H, m).

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.43 (2 H, m), 1.56 - 1.75 (6 H, m), 1.89 (2 H, d, J=12.3Hz), 2.27 - 2.36 (6 H, m), 2.70(1 H, m), 2.78 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.88 - 3.00 (4 H, m), 4.20 (2 H, d, J=13.2 Hz), 6.29 (1 H, s), 6.38 (1 H, s), 6.91 - 7.08(4 H, m), 7.14 - 7.20 (3 H, m).

融点: 194-195 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point : 194-195 deg C (crystallization solvent : ethylacetate - diisopropyl ether)

【0354】

[0354]

実施例 240

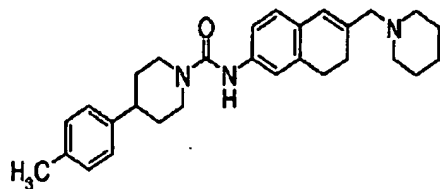
Working Example 2 40

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

4 - (4 - methylphenyl) - N - [6 - (1 - bipyridinyl methyl) - 7 and 8 - dihydro - 2 - naphthalenyl] - 1 - piperidine carboxy amide

【化 425】

【Chemical Formula 4 25】



参考例 114 で得られた 6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 2 塩酸塩を用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

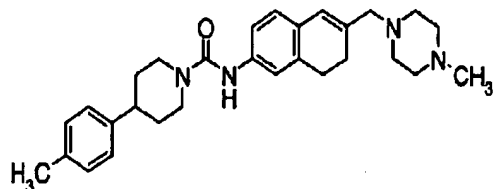
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, m), 1.56-1.74 (6H, m), 1.90 (2H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.27-2.36 (9H, m), 2.69 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.94-3.01(4H, m), 4.19 (2H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.29 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.93(2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.05-7.26 (5H, m).

融点: 209-210 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 241

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 426】



参考例 106 で得られた 6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.77 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 2.28 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.64-2.73 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.96 (2H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 3.05 (2H, s), 4.19(2H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 6.31 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.04-7.16 (5H, m), 7.23 (1H, s).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 114 - (1 -bipyridinyl methyl) - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine dihydrochloride .

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3); δ : 1.43 (2 H, m), 1.56 - 1.74 (6 H, m), 1.90 (2 H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.27 - 2.36 (9 H, m), 2.69(1 H, m), 2.79 (2 H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.94 - 3.01 (4 H, m), 4.19 (2 H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.29 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 6.93 (2 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.05- 7.26 (5 H, m).

melting point : 209-210 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -diisopropyl ether)

Working Example 2 41

4 - (4 -methylphenyl) -N- [6 - [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxy amide

【Chemical Formula 4 26】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 106 - [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

$^1\text{H nmr}$ (CDCl_3); δ : 1.62 - 1.77 (2 H, m), 1.90 (2 H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 2.28 (2 H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.29 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 2.46(8 H, bs), 2.64 - 2.73 (1 H, m), 2.79 (2 H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.96 (2 H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 3.05 (2 H, s), 4.19 (2 H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 6.31 (1 H, s), 6.34(1 H, s), 6.93 (1 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.04 - 7.16 (5 H, m), 7.23 (1 H, s).

元素分析値	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O として	
elemental analysis values	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O doing	

計算値 :C,	75.94; H, 8.35;	N,	12.22.
calculated value :C,	75.94 ; H, 8.35;	N,	12.22 .
実験値 :C,	75.67; H, 8.47;	N,	12.27.
experimental value :C,	75.67 ; H, 8.47;	N,	12.27 .

ン - n-ヘキサン)

[n] -n- hexane)

【0355】

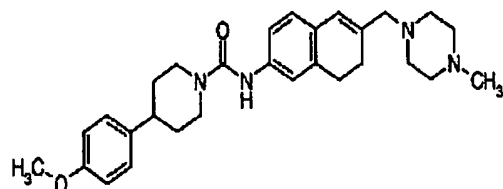
【0355】

実施例 242

Working Example 2 42

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

4 - (4-methoxyphenyl) -N- [6 - [(4-methyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8-dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxy amide



【化 427】

【Chemical Formula 4 27】

参考例 106 で得られた 6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 106 - [(4-methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.76 (2H, m), 1.89 (2H, d, J=11.1 Hz), 2.29 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.29 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.64-2.71 (1H, m), 2.79 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.82-3.03 (2H, m), 3.05 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, d, J=12.6 Hz), 6.31 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (1H, s).

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.68 - 1.76 (2 H, m), 1.89 (2 H, d, J=11.1 Hz), 2.29 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.29 (3 H, s), 2.46 (8 H, bs), 2.64- 2.71 (1 H, m), 2.79 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.82 - 3.03 (2 H, m), 3.05 (2 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.19 (2 H, d, J=12.6 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 6.87 (2 H, d, J=8.7 Hz), 6.93 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.14 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (1 H, s).

元素分析値	C29H38N4O2 として		
elemental analysis values	C29H38N4O2 doing		
計算値 :C,	73.38; H, 8.07;	N,	11.80.
calculated value :C,	73.38 ; H, 8.07;	N,	11.80 .
実験値 :C,	73.04; H, 7.95;	N,	11.67.

experimental value :C,	73.04 ; H, 7.95;	N,	11.67 .
------------------------	------------------	----	---------

ン)

[n])

実施例 243

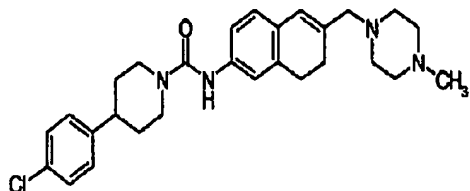
Working Example 2 43

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

4 - (4 -chlorophenyl) -N- [6 - [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxy amide

【化 428】

【Chemical Formula 4 28】



参考例 106 で得られた 6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 6 it acquires with Reference Example 106 - [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.76 (2H, m), 1.90 (2H, d, J=11.1 Hz), 2.29 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.29 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.66-2.72 (1H, m), 2.79 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.81-3.03 (2H, m), 3.05 (2H, s), 4.20 (2H, d, J=12.6 Hz), 6.31 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.04-7.07 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8.4 Hz).

¹H nmr (CDCl₃); δ: 1.64 - 1.76 (2 H, m), 1.90 (2 H, d, J=11.1 Hz), 2.29 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.29 (3 H, s), 2.46 (8 H, bs), 2.66- 2.72 (1 H, m), 2.79 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.81 - 3.03 (2 H, m), 3.05 (2 H, s), 4.20 (2 H, d, J=12.6 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.04 - 7.07 (1 H, m), 7.14 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (1 H, s), 7.28 (2 H, d, J=8.4 Hz).

融点: 201-203 deg C (結晶化溶媒:テトラヒドロフラン - n-ヘキサン)

melting point : 201-203 deg C (crystallization solvent :tetrahydrofuran - n- hexane)

【0356】

【0356】

実施例 244

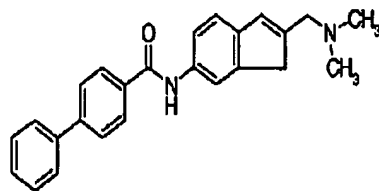
Working Example 2 44

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

N- [2 - [(dimethylamino) methyl] - 1 H-indene -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【化 429】

【Chemical Formula 4 29】



参考例 116 で得られた 2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 2 it acquires with Reference Example 116 - [(dimethylamino) methyl] - making use of 1 H-indene -6-amine .

元素分析値 C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O・0.5H ₂ O として		
elemental analysis values C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O*0.5H ₂ O doing		
計算値 : C, 79.55; H, 6.68; N, 7.42.		
calculated value : C, 79.55; H, 6.68; N, 7.42.		
実験値 : C, 79.38; H, 6.76; N, 7.34.		
experimental value : C, 79.38; H, 6.76; N, 7.34.		
FAB(po	s) 369.2 [M+H] ⁺	
po FAB	s) 369.2 [M+H] ⁺	

ソプロピルエーテル)

[sopuopirueeteru])

実施例 245

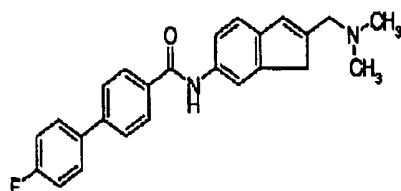
Working Example 2 45

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

N- [2 - [(dimethylamino) methyl] - 1 H-indene -6-yl] - 4' -fluoro [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【化 430】

【Chemical Formula 4 30】



参考例 116 で得られた 2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 2 it acquires with Reference Example 116 - [(dimethylamino) methyl] - making use of 1 H-indene -6-amine .

FAB(pos) 387.2 [M+H]⁺FAB (pos) 387.2 [M+H]⁺

融点: 209-211 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

melting point : 209-211 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

【0357】

[0357]

実施例 246

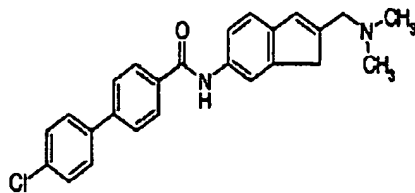
Working Example 2 46

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

4' -chloro -N- [2 - [(dimethylamino) methyl] - 1 H-indene -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【化 431】

【Chemical Formula 4 31 】



参考例 116 で得られた 2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: 218-220 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

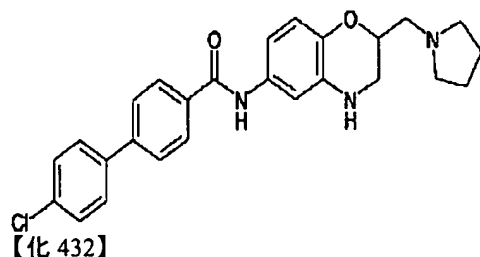
title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 2 it acquires with Reference Example 116 - [(dimethylamino) methyl] - making use of 1 H-indene -6-amine .

melting point : 218-220 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -diisopropyl ether)

FAB(pos)	403.2	[M+H] ⁺
FAB (pos)	403. 2	[M+H] ⁺
実施例2	47	
Working Example 2	47	

-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

- 2 H-1, 4- benzoxazine -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide



【Chemical Formula 4 32】

参考例 117 で得られた 6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンをを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.73 (2H, d, J=6.0Hz), 3.18-3.24 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.87 (1H, brs), 4.26-4.28(1H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.1 Hz).

融点: 221-222 deg C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 making use of 6-amino-2- pyrrolidinyl methyl -3, 4- dihydro -2H-1, 4- benzoxazine where it acquires with Reference Example 117, as white powder .

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.70 - 1.90 (4 H, m), 2.50 - 2.70 (4 H, m), 2.73 (2 H, d, J=6.0Hz), 3.18 - 3.24 (1 H, m), 3.45 - 3.49 (1 H, m), 3.87 (1 H, brs), 4.26 - 4.28 (1 H, m), 6.61 (1 H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.80 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.44 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1 H, s), 7.91 (2 H, d, J=8.1 Hz).

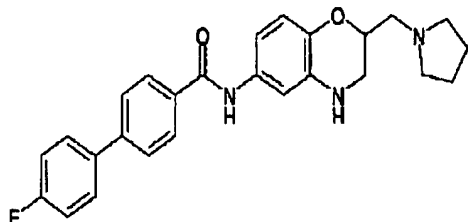
melting point : 221-222 deg C (crystallization solvent : diisopropyl ether)

【0358】

実施例 248

4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 433】



参考例 117 で得られた 6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

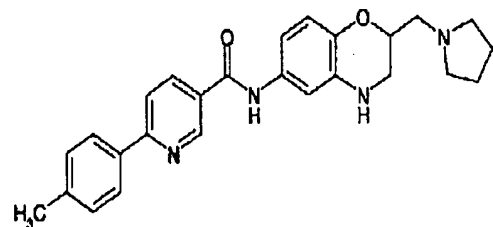
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.73 (2H, d, J = 6.3Hz), 3.18-3.24 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.88 (1H, brs), 4.24-4.30 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.63 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz).

融点: 204-206 deg C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例 249

6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]ニコチンアミド

【化 434】



参考例 117 で得られた 6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.85 (4H, m), 2.43

[0358]

Working Example 2 48

4'-fluoro-N-[2-(1-pyrrolidinyl methyl)-3 and 4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6-yl][1,1'-biphenyl]-4-carboxamide

【Chemical Formula 4 33】

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 making use of 6-amino-2-pyrrolidinyl methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine where it acquires with Reference Example 117, as white powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.70 - 1.90 (4 H, m), 2.50 - 2.70 (4 H, m), 2.73 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 3.18 - 3.24 (1 H, m), 3.45 - 3.49 (1 H, m), 3.88 (1 H, brs), 4.24 - 4.30 (1 H, m), 6.62 (1 H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 6.80 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 - 7.19 (2 H, m), 7.26 (1 H, d, J = 2.7 Hz), 7.56 - 7.60 (2 H, m), 7.63 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1 H, s), 7.90 (2 H, d, J = 8.4 Hz).

melting point : 204-206 deg C (crystallization solvent : diisopropyl ether)

Working Example 2 49

6-(4-methylphenyl)-N-[2-(1-pyrrolidinyl methyl)-3 and 4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6-yl]nicotinamide

【Chemical Formula 4 34】

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 making use of 6-amino-2-pyrrolidinyl methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine where it acquires with Reference Example 117, as white powder.

¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.70 - 1.85 (4

(3H, s), 2.50-2.70 (4H, m), 2.74 (2H, d, J=6.3Hz), 3.19-3.25 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.90 (1H, brs), 4.27-4.29 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J=7.8Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 9.09 (1H, d, J=2.4 Hz).

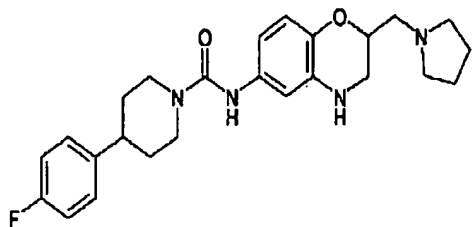
融点:207-208 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

【0359】

実施例 250

4-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 435】



参考例 117 で得られた 6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンをを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.90 (8H, m), 2.50-2.70 (5H, m), 2.71 (2H, d, J=6.3Hz), 2.91-3.00 (2H, m), 3.15-3.21 (1H, brs), 3.42-3.45 (1H, m), 3.77(1H, brs), 4.15-4.25 (3H, m), 6.20 (1H, s), 6.38 (1H, dd, J=2.1, 8.4 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m).

融点:192-195 deg C (結晶化溶媒:ジイソプロピルエーテル)

実施例 251

4'-クロロ-N-[4-(メチルスルホニル)-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 436】

H, m), 2.43 (3 H, s), 2.50 - 2.70 (4 H, m), 2.74 (2 H, d, J=6.3Hz), 3.19 - 3.25 (1 H, m), 3.45 - 3.49 (1 H, m), 3.90 (1 H, brs), 4.27 - 4.29 (1 H, m), 6.63 (1 H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.81 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.26 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.31 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1 H, s), 7.81 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (2 H, d, J=7.8Hz), 8.21 (1 H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 9.09 (1 H, d, J=2.4 Hz).

melting point :207-208 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

【0359】

Working Example 2 50

4 - (4 -fluorophenyl) -N- [2 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 3 and 4 -dihydro -2H-1, 4- benzoxazine -6-yl] 1 -piperidine carboxy amide

【Chemical Formula 4 35】

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 making use of 6 -amino -2- pyrrolidinyl methyl -3, 4- dihydro -2H-1, 4- benzoxazine where it acquires with Reference Example 117, as white powder .

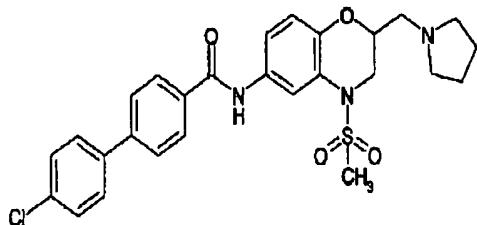
¹H-nmr (CDCl₃); δ: 1.60 - 1.90 (8 H, m), 2.50 - 2.70 (5 H, m), 2.71 (2 H, d, J=6.3Hz), 2.91 - 3.00 (2 H, m), 3.15 - 3.21 (1 H, brs), 3.42 - 3.45 (1 H, m), 3.77 (1 H, brs), 4.15 - 4.25 (3 H, m), 6.20 (1 H, s), 6.38(1 H, dd, J=2.1, 8.4 Hz), 6.73 (1 H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1 H, d, J=2.1 Hz), 6.97 - 7.03 (2 H, m), 7.14 - 7.19 (2 H, m).

melting point :192-195 deg C (crystallization solvent :diisopropyl ether)

Working Example 2 51

4' -chloro -N- [4 - (methyl sulfonyl) - 2 - (1 -pyrrolidinyl methyl) - 3 and 4 -dihydro -2H-1, 4- benzoxazine -6-yl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 36】



参考例 118 で得られた 6-アミノ-4-(メチルスルホニル)-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.85 (4H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.78 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.04 (3H, s), 3.27-3.34 (1H, m), 4.24-4.31 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.50-7.60 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.84 (1H, brs), 7.94 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

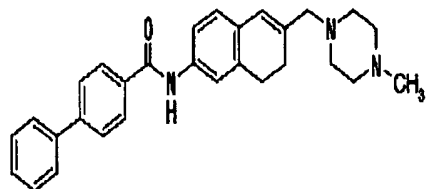
融点: 203-204 deg C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0360】

実施例 252

N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 437】



参考例 106 で得られた 6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.49 (8H, bs), 2.84 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.07 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.35-7.52 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

It acquired title compound with method which is similar to Working Example 1 6-amino -4- where it acquires with Reference Example 118 (methyl sulfonyl) - making use of 2 -pyrrolidinyl methyl -3, 4- dihydro -2H-1, 4- benzooxazine , as white powder .

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3); δ : 1.75 - 1.85 (4 H, m), 2.55 - 2.70 (4 H, m), 2.78 (2 H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.04 (3 H, s), 3.27 - 3.34 (1 H, m), 4.24 - 4.31 (1 H, m), 4.31 - 4.35 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.45 (2 H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.50 - 7.60 (1 H, m), 7.53 (2 H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.67 (2 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.84 (1 H, s), 7.84 (1 H, brs), 7.94 (2 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

melting point : 203-204 deg C (crystallization solvent : diisopropyl ether)

【0360】

Working Example 2 52

N- [6 - [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 37】

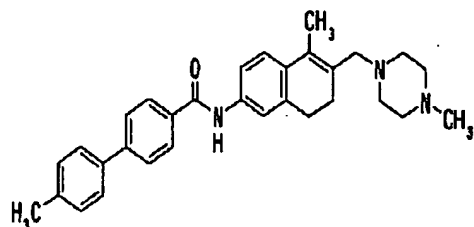
title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 6 it acquires with Reference Example 106 - [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7 and 8-dihydro -2- naphthalene amine .

$^1\text{H nmr}$ (CDCl_3); δ : 2.31 (3 H, s), 2.33 (2 H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.49 (8 H, bs), 2.84 (2 H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.07 (2 H, s), 6.36 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.35 - 7.52 (5 H, m), 7.63 (2 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.71 (2 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.80 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

融点: 196-198 °C

(結晶化溶媒: 酢酸エチル)

melting point : 196-198 *		(crystallization solvent : ethylacetate)			
実施例253					
Working Example 2 53					
メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド		methyl]-7, 8-dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4-carboxy amide			



【化 438】

【Chemical Formula 4 38】

参考例 115 で得られた 5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニルアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.42 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 2.75 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 7.26-7.30 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53-7.55 (3H, m), 7.70 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 115 [(4 -methyl -1-piperazinyl) methyl] - making use of 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃) δ : 2.08 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.34 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.42 (3 H, s), 2.45 (8 H, bs), 2.75 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2 H, s), 7.26 - 7.30 (3 H, m), 7.44 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.53 - 7.55 (3 H, m), 7.70 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, J=8.4 Hz).

融点:	212	214	°C	(結晶化溶媒:酢酸エ	チ	ル)
melting point :	212	214	*	crystallization solvent : acetic acid [e]	jp8	jp11)

【0361】

【0361】

実施例 254

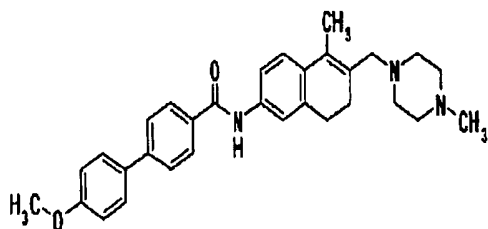
Working Example 2 54

4'-メトキシ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

4' -methoxy -N- [5 -methyl -6- [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【化 439】

【Chemical Formula 4 39】



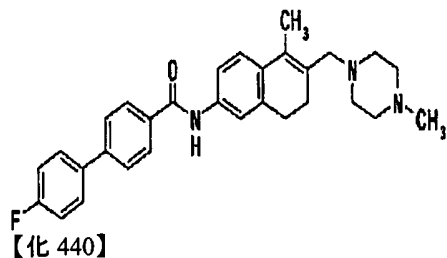
参考例 115 で得られた 5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.45 (8H, bs), 2.75 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 115 [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 2.08 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.34 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.45 (8 H, bs), 2.75 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 7.01 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.27 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1 H, s), 7.58 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.81(1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=8.4 Hz).

融点 : 215-217 °C	(結晶化溶媒:酢酸エチル)			
melting point : 215-217 *	(crystallization solvent :ethylacetate)			
実施例255				
Working Example 2 55				
ル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ピ フェニル]-4-カルボキシアミド	jp11) methyl]-7, 8-dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide			



【Chemical Formula 4 40】

参考例 115 で得られた 5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.46 (8H, bs), 2.75 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz),

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 115 [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 2.08 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.34 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.46 (8 H, bs), 2.75 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2 H, s), 7.17 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.28

7.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.4 Hz),
7.51 (1H, s), 7.57-7.62 (2H, m), 7.66 (2H, d,
J=8.4 Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

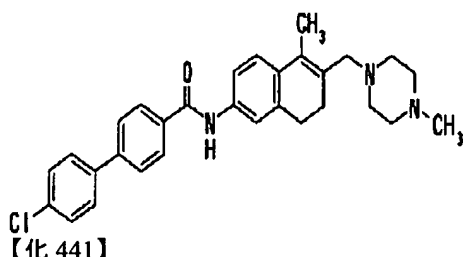
(1 H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1 H, s),
7.57 - 7.62 (2 H, m), 7.66 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (1 H,
s), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz).

融点:	233	235	°C	(結晶化溶媒:酢酸エ	チ	ル)
melting point :	233	235	*	crystallization solvent :acetic acid [e]	jp8	jp11)

【0362】

実施例 256

4'-クロロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド



参考例 115 で得られた 5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.46 (8H, bs), 2.75 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 7.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

【0362】

Working Example 2 56

4'-chloro -N- [5 -methyl -6- [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] [1, 1' -biphenyl] - 4 -carboxy amide

【Chemical Formula 4 41】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 115 [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃) ;de: 2.08 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.34 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.46 (8 H, bs), 2.75 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2 H, s), 7.28 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.43 - 7.47 (3 H, m), 7.51 (1 H, s), 7.56 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J=8.4 Hz).

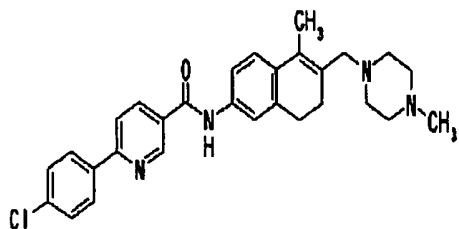
融点: 216-218 °C	(結晶化溶媒:酢酸エチル)			
melting point : 216-218 *	(crystallization solvent :ethylacetate)			
実施例257				
Working Example 2 57				

ペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化 442】

[perajiniru]) methyl]-7, 8-dihydro -2- naphthalenyl]nicotinamide

【Chemical Formula 4 42】



参考例 115 で得られた 5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.09 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.46 (8H, bs), 2.75 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.16 (2H, s), 7.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.43-7.50 (4H, m), 7.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.13 (1H, s).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 115 [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 2.09 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.35 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.46 (8 H, bs), 2.75 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.16 (2 H, s), 7.28 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.43 - 7.50 (4 H, m), 7.83 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.01 (2 H, d, J=8.4 Hz), 8.27 (1 H, d, J=8.4 Hz), 9.13 (1 H, s).

融点:	219	221	°C	(結晶化溶媒:酢酸エ	チ	ル)
melting point :	219	221	*	crystallization solvent :acetic acid [e]	jp8	jp11)

【0363】

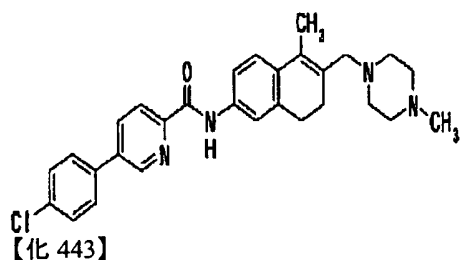
実施例 258

5-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-2-ピリジンカルボキシアミド

【0363】

Working Example 2 58

5 - (4 -chlorophenyl) -N- [5 -methyl -6- [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 2 -pyridine carboxy amide



【化 443】

【Chemical Formula 4 43】

参考例 115 で得られた 5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.09 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.45 (8H, bs), 2.77 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.16 (2H, s), 7.30 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.49-7.63 (6H, m), 8.05 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.4

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 115 [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 2.09 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.35 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.45 (8 H, bs), 2.77 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.16 (2 H, s), 7.30 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.49 - 7.63 (6 H, m), 8.05 (1 H, dd, J=2.4 Hz , 8.4 Hz), 8.36 (1 H,

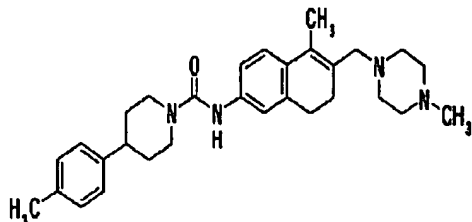
H_z), 8.36 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.2 Hz), 9.97 (1H, s).

融点: 177-179 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル)

実施例 259

N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 444】



参考例 115 で得られた 5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.78 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.33 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.65-2.72 (3H, m), 2.93-3.03 (2H, m), 3.13 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.40 (1H, s), 7.09-7.24 (7H, m).

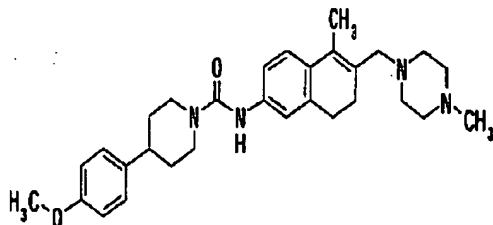
融点: 176-178 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0364】

実施例 260

4-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 445】



参考例 115 で得られた 5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行う

d, J=8.1 Hz), 8.79 (1 H, d, J=1.2 Hz), 9.97 (1 H, s).

melting point : 177-179 deg C (crystallization solvent :ethylacetate)

Working Example 2 59

N- [5 -methyl -6- [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 4 - (4 -methylphenyl) - 1 -piperidine carboxy amide

【Chemical Formula 4 44】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 115 [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - making use of 7and 8 -dihydro -2- naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.60 - 1.78 (4 H, m), 2.05 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 2.29 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.33 (3 H, s), 2.46(8 H, bs), 2.65 - 2.72 (3 H, m), 2.93 - 3.03 (2 H, m), 3.13 (2 H, s), 4.18 - 4.23 (2 H, m), 6.40 (1 H, s),7.09 - 7.24 (7 H, m).

melting point : 176-178 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -n- hexane)

【0364】

Working Example 2 60

4 - (4 -methoxyphenyl) -N- [5 -methyl -6- [(4 -methyl -1- piperazinyl) methyl] - 7 and 8 -dihydro -2- naphthalenyl] - 1 -piperidine carboxy amide

【Chemical Formula 4 45】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 115 [(4 -methyl -1-

ことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.68-1.92 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.45 (8H, bs), 2.67-2.72 (3H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.14 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.18-4.22 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12-7.21 (5H, m).

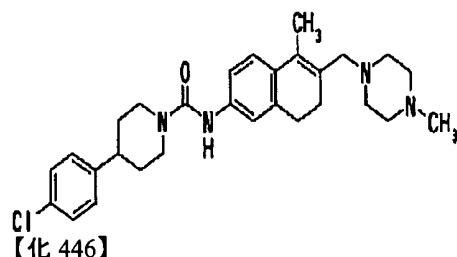
piperazinyl) methyl] - making use of 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃); de: 1.68 - 1.92 (4 H, m), 2.05 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 2.29 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.45 (8 H, bs), 2.67- 2.72 (3 H, m), 2.95 - 3.02 (2 H, m), 3.14 (2 H, s), 3.80 (3 H, s), 4.18 - 4.22 (2 H, m), 6.36 (1 H, s), 6.87 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.12 - 7.21 (5 H, m).

融点: 175-177 °C			(結晶化溶媒: 酢酸エチル)			
melting point : 175-177 *			(crystallization solvent : ethylacetate)			
実施例261						
Working Example 2 61						

ペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

[perajiniru) methyl]-7, 8-dihydro -2- naphthalenyl]-1-piperidine carboxy amide



【Chemical Formula 4 46】

参考例 115 で得られた 5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.67-1.92 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.45 (8H, bs), 2.67-2.72 (3H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.14 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.36 (1H, s), 7.13-7.30 (7H, m).

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 5 -methyl -6- where it acquires with Reference Example 115 [(4 -methyl -1-piperazinyl) methyl] - making use of 7 and 8 -dihydro -2-naphthalene amine .

¹H nmr (CDCl₃); de: 1.67 - 1.92 (4 H, m), 2.05 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 2.29 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.45 (8 H, bs), 2.67- 2.72 (3 H, m), 2.95 - 3.02 (2 H, m), 3.14 (2 H, s), 4.18 - 4.23 (2 H, m), 6.36 (1 H, s), 7.13 - 7.30 (7 H, m).

融点:	141	143	°C	(結晶化溶媒: 酢酸エ	チ	ル)
melting point :	141	143	*	crystallization solvent : acetic acid [e]	jp8	jp11)

【0365】

【0365】

実施例 262

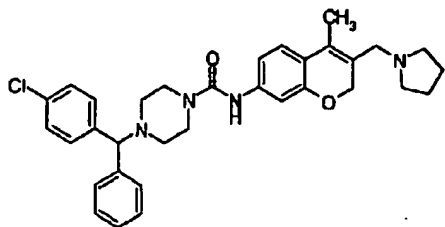
Working Example 2 62

4-[(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル]-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]

4 - [(4 -chlorophenyl) (phenyl) methyl] -N- [4 -methyl -3-(1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] - 1

ル]-1-ピペラジンカルボキシアミド

【化 447】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

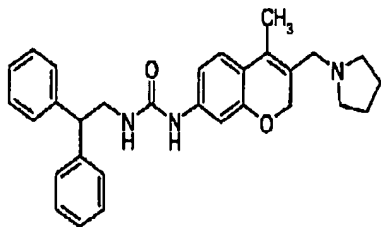
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (4H, s), 2.01 (3H, s), 2.42 (4H, t, J=5.1 Hz), 2.49 (4H, s), 3.22 (2H, s), 3.48 (4H, t, J=5.1 Hz), 4.24 (1H, s), 4.68 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.19-7.61 (9H, m).

融点: 104-106 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例 263

N-(2,2-ジフェニルエチル)-N'-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ウレア

【化 448】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (4H, s), 1.99 (3H, s), 2.49 (4H, s), 3.22 (2H, s), 3.83 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.18 (1H, t, J=7.8 Hz), 4.66 (2H, s), 4.96 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20-7.30 (10H, m).

融点: 166-168 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0366】

-piperazine carboxy amide

【Chemical Formula 4 47】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 4 -methyl -3- where it acquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.76 (4 H, s), 2.01 (3 H, s), 2.42 (4 H, t, J=5.1 Hz), 2.49 (4 H, s), 3.22 (2 H, s), 3.48 (4 H, t, J=5.1 Hz), 4.24 (1 H, s), 4.68 (2 H, s), 6.23 (1 H, s), 6.77 (1 H, s), 6.96 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.19 - 7.61 (9 H, m).

melting point : 104-106 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -n- hexane)

Working Example 2 63

N- (2 and 2 -biphenyl ethyl) -N'- [4 -methyl -3- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] urea

【Chemical Formula 4 48】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 4 -methyl -3- where it acquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.76 (4 H, s), 1.99 (3 H, s), 2.49 (4 H, s), 3.22 (2 H, s), 3.83 (2 H, t, J=7.8 Hz), 4.18 (1 H, t, J=7.8 Hz), 4.66 (2 H, s), 4.96 (1 H, s), 6.48 (1 H, s), 6.57 (1 H, s), 6.69 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.98 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.20 - 7.30 (10 H, m).

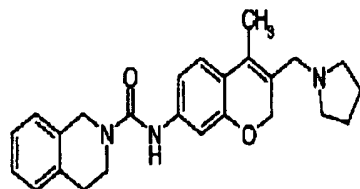
melting point : 166-168 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -n- hexane)

【0366】

実施例 264

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキシアミド

【化 449】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

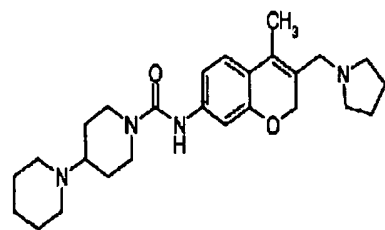
¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.76 (4H, s), 2.02 (3H, s), 2.49 (4H, s), 2.92 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.23 (2H, s), 3.71 (2H, t, J=6.0Hz), 4.65 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.43 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.02-7.22 (6H, m).

融点: 135-137 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例 265

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 450】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.27-1.89 (14H, m), 2.02 (3H, s), 2.49-2.51 (9H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 3.23 (2H, s), 4.08-4.12 (2H, m), 4.68 (2H, s), 6.31(1H, s), 6.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz).

融点: 98-100 deg C (結晶化溶媒:酢酸エチル-n-

Working Example 2 64

N- [4 -methyl -3- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] - 3 and 4 -dihydro -2 (1 H) -isoquinoline carboxy amide

【Chemical Formula 4 49】



title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 4 -methyl -3- where it acquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.76 (4 H, s), 2.02 (3 H, s), 2.49 (4 H, s), 2.92 (2 H, t, J=6.0 Hz), 3.23 (2 H, s), 3.71 (2 H, t, J=6.0Hz),4.65 (2 H, s), 4.68 (2 H, s), 6.43 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.02 - 7.22 (6 H, m).

melting point : 135-137 deg C (crystallization solvent :ethylacetate -n- hexane)

Working Example 2 65

N- [4 -methyl -3- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] - 4 - (1 -bipyridinyl) - 1 -piperidine carboxy amide

【Chemical Formula 4 50】



title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 99 4 -methyl -3- where it acquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H nmr (CDCl₃);de: 1.27 - 1.89 (14 H, m), 2.02 (3 H, s), 2.49 - 2.51 (9 H, m), 2.83 - 2.90 (2 H, m),3.23 (2 H, s), 4.08 - 4.12 (2 H, m), 4.68 (2 H, s), 6.31 (1 H, s), 6.80 (1 H, d, J=2.4 Hz), 6.98 (1 H, dd, J=2.4 Hz , 8.4 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8.4 Hz).

melting point : 98-100 deg C (crystallization

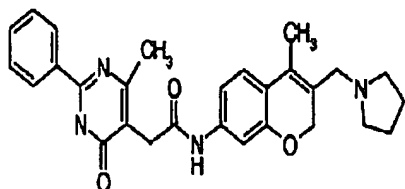
ヘキサン)

【0367】

実施例 266

2-(4-メチル-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-5-ピリミジニル)-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]アセトアミド

【化 451】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

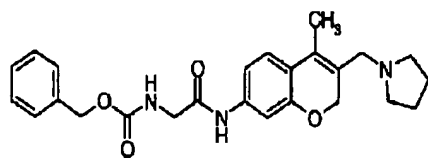
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (4H, s), 1.98 (3H, s), 2.49 (4H, s), 2.61 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.65 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.86-7.00 (4H, m), 7.54 (3H, s), 8.01 (2H, s), 8.87 (1H, s).

融点: 255-257 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例 267

ベンジル 2-[[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]アミノ]-2-オキソエチルカルバメート

【化 452】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (4H, s), 2.03 (3H, s), 2.53 (4H, s), 3.26 (2H, s), 3.99 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.71 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.50 (1H, bs), 7.00-7.14 (4H, m), 7.36 (5H, s), 7.80 (1H, bs).

融点: 143-145 deg C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

solvent : ethylacetate -n- hexane)

【0367】

Working Example 2 66

2 - (4 -methyl -6-oxo -2- phenyl -1, 6-dihydro -5-pyrimidinyl) -N- [4 -methyl -3- (1 -pyrrolidinyl methyl) -2 H-chromene -7-yl] acetamide

【Chemical Formula 4 51】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 4 -methyl -3- where it acquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H nmr (CDCl₃); de: 1.76 (4 H, s), 1.98 (3 H, s), 2.49 (4 H, s), 2.61 (3 H, s), 3.22 (2 H, s), 3.65 (2 H, s), 4.65 (2 H, s), 6.86 - 7.00 (4 H, m), 7.54 (3 H, s), 8.01 (2 H, s), 8.87 (1 H, s).

melting point : 255-257 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -n- hexane)

Working Example 2 67

benzyl 2- [[4 -methyl -3- (1 -pyrrolidinyl methyl) - 2 H-chromene -7-yl] amino] - 2 -oxo ethyl carbamate

【Chemical Formula 4 52】

title compound was acquired by doing operation of being similar to the Working Example 1 4 -methyl -3- where it acquires with Reference Example 107 (1 -pyrrolidinyl methyl) - making use of 2 H-chromene -7-amine .

¹H nmr (CDCl₃); de: 1.78 (4 H, s), 2.03 (3 H, s), 2.53 (4 H, s), 3.26 (2 H, s), 3.99 (2 H, d, J=4.8 Hz), 4.71 (2 H, s), 5.17 (2 H, s), 5.50 (1 H, bs), 7.00 - 7.14 (4 H, m), 7.36 (5 H, s), 7.80 (1 H, bs).

melting point : 143-145 deg C (crystallization solvent : ethylacetate -n- hexane)

【0368】

製剤例 1

(1)参考例 25 で得られた化合物 50mg

(2)ラクトース 34mg

[0368]

Formulation Example 1

compound 50mg which is acquired with (1) Reference Example 25

(2) lactose 34mg

(3)	トウモロコシ澱粉				10.6mg
(3)	corn starch				10.6 mg
(4)	トウモロコシ澱粉(のり状)				5mg
(4)	corn starch (seaweed sheet)				5 mg
(5)	ステアリン酸マグネシウム				0.4mg
(5)	magnesium stearate				0.4 mg
(6)	カルボキシメチルセルロースカルシウム 20mg				
(6)	calcium carboxymethyl cellulose 20mg				
				計	120mg
				Meter	120 mg

常法に従い上記(1)~(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

Description above (1) - (6) is mixed in accordance with conventional method ,tablets is acquired by pill-making doing making use of tablet machine .

【0369】

製剤例2

Formulation Example 2

(1)実施例1で得られた化合物

compound which is acquired with (1) Working Example 1

(2)ラクトース

(2) lactose

(3)トウモロコシ澱粉

(3) corn starch

(4)トウモロコシ澱粉(のり状)

[0369]

(1)実施例1で得られた化合物			50mg
compound which is acquired with (1) Working Example 1			50 mg
(2)ラクトース			34mg
(2) lactose			34 mg
(3)トウモロコシ澱粉			10.6mg
(3) corn starch			10.6 mg
(4)トウモロコシ澱粉(のり状)			5mg

(4) corn starch (seaweed sheet)			5 mg
(5)ステアリン酸マグネシウム			0.4mg
(5) magnesium stearate			0.4 mg
(6)カルボキシメチルセルロースカルシウム 20mg			
(6) calcium carboxymethyl cellulose 20mg			
		計	120mg
		Meter	120 mg

常法に従い上記(1)~(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

Description above (1) - (6) is mixed in accordance with conventional method ,tablets is acquired by pill-making doing making use of tablet machine .

【0370】

参考例 1-1 ラット脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるラット SLC-1 受容体 cDNA の増幅

ラット脳由来 poly (A) ⁺RNA(クローンテック社)を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。

逆転写反応は、タカラ RNA PCR ver. 2 キットの試薬を使用した。

次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号:1 および 2 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅を行なった。

合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。

反応液の組成は、cDNA 鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。

増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)を用い、94 deg C・60 秒の加熱の後、94 deg C・60 秒、60 deg C・30 秒、72 deg C・150 秒のサイクルを 35 回繰り返し、最後に 72 deg C で 10 分間反応させた。

[0370]

With PCR method which uses Reference Example 1- 1 rat brain derived cDNA amplifying of rat SLC-1 receptor cDNA

It designated rat brain derivative poly (A) ⁺RNA (Clontech corporation) as template , itreacted reverse transcription making use of random primer .

As for reverse transcription reaction, reagent of [takara] RNA PCR ver. 2kit was used.

Next it used this reverse transcription product as template , it did amplifying with PCR method making use of synthetic DNA primer of Sequence Number :1 and 2 .

In order gene of region which translation is done amplifying to be done in receptor protein , it constructed synthetic DNA primer , but in order for the nucleotide sequence to which nucleotide sequence which at that occasion restriction enzyme Sal I isrecognized in 5 ' end of gene is added, in addition restriction enzyme Spe I recognizes in 3 ' end to be added, recognition sequence of respective restriction enzyme was added to 5 ' end and 3 ' end .

As for composition of reaction mixture , with cDNA template 5 ; μ l , synthetic DNA primer each 0.4; μ M , 0.25 mM dNTPs , pfu (Stratagene corporation) DNA polymerase 0.5 ; μ l and buffer which belongs to enzyme , theentire reacted amount made 50; μ l .

cycle for amplifying after heating 94 deg C*60second , cycle of 94 deg C*60second , 60 deg C*30second , 72 deg C*150second 35 repetition, 10 min reacted lastly with 72 deg C making use of the thermocycler (Perkin Elmer) .

増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0371】

参考例 1-2 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-1 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分をカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。

PCR-ScriptTM Amp SK(+)クローニングキット(ストラタジーン社)の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。

これをエシエリヒア コリ(Escherichia coli)XL-1 Blue(ストラタジーン)に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体 E. coli XL-1 Blue/ラット SLC-1 を得た。

個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 miniprep(キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を調製した。

調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。

塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit(パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。

得られた 3 クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラット SLC-1 タンパク質(配列番号:3)をコードする cDNA 配列(Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650)の 5' 側に Sal I 認識配列が付加し、3' 側に Spe I 認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した(配列番号:4)。

【0372】

参考例 1-3 ラット SLC-1 発現 CHO 細胞の作製

You verified amplification product , 0.8% agarose gel electrophoresis later, with ethidium bromide staining .

[0371]

With subcloning to plasmid vector of Reference Example 1- 2 PCR product and reading of nucleotide sequence of insertion cDNA portion verification of amplifying cDNA sequence

It separated reaction product after PCR which was done with Reference Example 1- 1 making use of 0.8% low melting point agarose gel , after cutting portion of dope with razor blade , doing flaking , phenol extraction , phenol-chloroform extraction , ethanol precipitation , DNA it recovered.

In accordance with formulation of PCR

-ScriptTM Amp SK (+) cloning kit (Stratagene corporation), DNA whichrecovers subcloning was done to plasmid vector pCR-Script Amp SK (⁺) .

Introducing this into Escherichia coli (Escherichia coli) XL-1 Blue (Stratagene) , transformation after doing, itselected clone which has cDNA inserted fragment in LBagar culture medium which includes the ampicillin and X-gal it separated sterilization it does only clone which displays white * making use of Yang branch, acquired transformed host E. coli XL-1 Blue/rat SLC-1.

Individual clone overnight culture was done with LBculture medium which includes ampicillin , plasmid DNA was manufactured making use of QIA prep8 miniprep ([kiagen] corporation).

It verified size of receptor cDNA fragment which it cut off with restriction enzyme Sal I and Spe I making use of portion of DNA which it manufactures inserted.

reading it did making use of fluorescence type automatic sequencer it reacted fordeciding nucleotide sequence , making use of DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (Perkin Elmer) .

Arrangement of 3 clone which it acquires is analyzed and Sal I recognition sequence adds rat SLC-1protein (Sequence Number :3) where all arrangement is reported to 5 ' end of cDNA sequence (Lakaye, B. et al. Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS) , Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) which code is done, you verified that it agrees with gene sequence which Spe I recognition sequence adds to 3 ' end (Sequence Number :4) .

[0372]

Production of Reference Example 1- 3 rat SLC-1 revelation CHOcell

参考例 1-2 で配列が確認されたラット脳由来の SLC-1 の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側に Sal I 認識配列が付加し、また 3' 側に Spe I 認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された E. coli のクローンより Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素 SalI および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。

インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。

このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H(Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド)に加え、T4 ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO- SLC-1 を構築した。

pAKKO- SLC-1 で形質転換した E. coli DH5(トーマーポ)を培養後、PlasmidMidi Kit(キアゲン社)を用いて pAKKO- SLC-1 のプラスミド DNA を調製した。

これを CellPfect Transfection Kit(アマシヤムファルマシアバイオテック社)を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。

10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。

10%ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。

選択培地中で増殖してくる SLC-1 発現 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンを選択した。

【0373】

参考例 1-4 全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量の高い CHO/ SLC-1 細胞株の選択

参考例 1-3 で樹立された CHO/ SLC-1 株 56 クロンの全長ラット SLC-1 レセプター蛋白質 mRNA の発現量を Cytostar T Plate(アマシヤムファルマシアバイオテック社)を用い、添付のプロト

total length amino acid sequence of SLC-1 of rat brain derivation where arrangement was verified with Reference Example 1- 2 code is done, it manufactured plasmid with plasmid where gene which Sal I recognition sequence adds to 5' end, in addition adds Spe I recognition sequence to 3' end is introduced making use of the Plasmid Midi Kit ([kiagen] corporation) from clone of E. coli which transformation is done cut off with restriction enzyme SalI and Spe I cut insert portion.

After electrophoresis, from agarose gel it cut insert DNA with razor blade, next did flaking, phenol extraction, phenol-chloroform extraction, ethanol precipitation and recovered.

ligation was done this insert DNA in addition to vector plasmid pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), same vector plasmid as pAKKO1.11H which is stated in Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)) for animal cell expression which is cut off with Sal I and Spe I, making use of T4 [raigeesu] (Takara Shuzo Co. Ltd. (DB 69-053-7063)), protein expression plasmid pAKKO- SLC-1 was constructed.

plasmid DNA of pAKKO- SLC-1 was manufactured E. coli DH5 ([tooyoooboo]) which transformation is done after culture, making use of PlasmidMidi Kit ([kiagen] corporation) with pAKKO- SLC-1.

Following this to protocol of attachment making use of CellPfect Transfection Kit (Amersham Pharmacia Biotech corporation), it introduced into CHO dhfr⁻ cell.

DNA of 10 μ g was designated as coprecipitation suspension of calcium phosphate, $5 \times 10^{5-6}$ or $1 \times 10^{6-7}$ was added to 10 cm petri dish which CHO dhfr⁻ cell seeding are done 24 hours ago.

1 day culture after doing, pass it did with MEM; α culture medium which includes 10% fetal calf serum, culture it did with nucleic acid uncontained MEM; α culture medium which includes 10% dialysis fetal calf serum which is a selective media.

colony 56 clone of transformed cell which is a SLC-1 revelation CHO cell which multiplies in selective media was selected.

[0373]

Selection of CHO/ SLC-1 cell line where amount of expression of Reference Example 1- 4 total length rat SLC-1 receptor protein mRNA is high

Following amount of expression of total length rat SLC-1 receptor protein mRNA of CHO/ SLC-1 strain 56 clone which is established with Reference Example 1- 3 to protocol of attachment making use of Cytostar TP late (Amersham

コルに従って以下のように測定した。

CHO/ SLC-1 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。

各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 ^{35}S ラベルした配列番号 :5 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。

20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。

放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。

mRNA 発現量の高い 3 クローンの中から、特にクローン番号 44 を主に用いた。

【0374】

参考例 1-5 ヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの単離

ヒト胎児脳由来 cDNA library (SUPERScriptTM cDNA Library; GIBCOBRL 社) を、Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL 社) のマニュアルに従って、ファージ F1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNA に nick を入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ III で消化することにより、1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library を調製した。

Kolakowski Jr. ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258) の報告に基づいて作製した配列番号 :6 の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092 の 1434-1451 に相当) の 3' 末端に biotin-14-dCTP を Terminal Deoxynucleotidyl Transferase を用いて付加し、biotin 化オリゴヌクレオチドを調製した。

反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。

1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA library $4 \mu\text{g}$ を 95 deg C で 1 分保温した後、氷上で急冷し、biotin 化オリゴヌクレオチド 20 ng を加え、37 deg C で 1 時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。

ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL 社) を用いて、biotin 化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした 1 本鎖ヒト胎児脳由来 cDNA を単離し、

Pharmacia Biotech corporation), like below it measured.

2.5×10^4 seeding at a time doing each clone of CHO/ SLC-1 strain in each well of Cytostar TP late, 24 hour culture after doing, it locked cell with 10% formalin .

Adding 0.25% Triton X-100 to each well, after increasing permeability of the cell , hybridize it did including riboprobe of Sequence Number :5 which the ^{35}S label it does.

free riboprobe digestion was done RNaseA of 20 mg/ml in addition to each well, after washing plate well, radioactivity of riboprobe which the hybridize is done was measured with Topcounter.

strain where radioactivity is high mRNA expression quantity is high.

From midst of 3 clone where mRNA expression quantity is high, the especially clone number 44 was used mainly.

【0374】

Isolation of plasmid which includes Reference Example 1- 5 human SLC-1 cDNA

Following human embryo brain derived cDNA library (SUPERScriptTM cDNA Library; GIBCOBRL corporation), to manual of Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL corporation), it manufactured single strand human embryo brain derived cDNA library after inserting nick in DNA making use of the phage F1 endonuclease , by digestion doing with Escherichia coli exonuclease III.

biotin-14-dCTP was added to 3 ' end of synthetic oligonucleotide (To 1434 - 1451 of accession No. U71092 equal) of Sequence Number :6 which is produced on basis of report of Kolakowski Jr. and others (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Letters (0014 - 5793, FEBLAL) Vol. 398, pp. 253-258) making use of terminal Deoxynucleotidyl Transferase, biotin conversion oligonucleotide was manufactured.

You followed composition , reaction time of reaction mixture manual .

With 95 deg C 1 min temperature-holding after doing, quench it did single strand human embryo brain derived cDNA library $4 \mu\text{g}$ on ice , with 37 deg C hybridize it did with 1 hour , attachment hybridization buffer including biotin conversion oligonucleotide 20 ng .

Including [streptavidinbeads] , making use of MAGNA-SEP Magnetic particle Separator (GIBCOBRL corporation), it isolated single strand human embryo brain derived cDNA which hybridize is done in biotin conversion

Kolakowski Jr.らの報告(Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)に基づいて作製した配列番号:7 の合成オリゴヌクレオチド(accession No. U71092 の 1011-1028 に相当)50ng をプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2 本鎖プラスミドとした。

[0375]

参考例 1-6 単離したヒト SLC-1 cDNA を含むプラスミドの塩基配列の決定

参考例 1-5 で得られたプラスミドを ELECTROMAX™DH10B™Cells にエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリン及び X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体 E. coli. DH10B/hSLC-1 を得た。

個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を精製した。

塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。

その結果、配列番号:8 に示す配列が得られた。

ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列(配列番号:9)は、Lakaye らの報告(Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220)において、ヒト SLC-1 の配列を含むヒト染色体 DNA 配列 (accession number:Z86090)をもとにしてラット SLC-1 から類推された配列として推定されていたヒト SLC-1 アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに 69 及び 64 アミノ酸上流に開始コドンである ATG が mRNA 上で存在することを示している。

この配列をコードする DNA を含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 を IFO および NIBH に寄託した。

[0376]

oligonucleotide , following to manual synthetic oligonucleotide of Sequence Number :7 which is produced on basis of thereport (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Letters (0014 - 5793, FEBLAL) Vol. 398, pp. 253-258) of Kolakowski Jr. and others (To 1011 - 1028 of accession No. U71092 equal) with 50 ng as primer , itsynthesized complementary strand , made double strand plasmid .

[0375]

Reference Example 1- 6 decision of nucleotide sequence of plasmid which includes human SLC-1 cDNA which is isolated

Introducing plasmid which is acquired with Reference Example 1- 5 into ELECTROMAXTMDH10BTMcells with electroporation method , transformation after doing, it selected clone which has cDNA inserted fragment in LBagar culture medium which includes ampicillin and X-gal the sterilization it does only clone which displays white * picking with Yang branch, it separated, acquired transformed host E. coli. DH10B/h SLC-1.

Individual clone overnight culture was done with LBculture medium which includes ampicillin , plasmid DNA was refined making use of QIA prep8 mini prep ([kiagen] corporation).

reading it did making use of fluorescence type automatic sequencer it reacted for the base sequence determination , making use of DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (Perkin Elmer).

As a result, arrangement which is shown in Sequence Number :8 acquired.

nucleotide sequence which is acquired here as for amino acid sequence (Sequence Number :9) which code is done, with human chromosomal DNA arrangement (accession number:Z86090) which includes arrangementof human SLC-1 in report (Lakaye, B. et al. (1998) Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), vol. 1401, pp. 216-220) of Lakaye and others, as origindiffers from human SLC-1amino acid sequence which is presumed as arrangement which the analogy is done from rat SLC-1, Presumption arrangement furthermore ATG which is a start codon in 69and 64 amino acid upstream on mRNA , fact that it exists has been shown.

With plasmid which includes DNA which this arrangement the code is done transformed host Escherichia coli DH10B/phSLC1L8 deposit was done in IFO and NIBH.

[0376]

参考例 1-7 ヒト胎児脳由来 cDNA を用いた PCR 法によるヒト SLC-1cDNA の増幅

ジントラップ法によりクローニングされたヒト SLC-1DNA 配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号:10 および 11 の合成 DNA プライマーと配列番号:12 および 13 の合成 DNA プライマーを用いて PCR 法による増幅をそれぞれ行なった。

前者の増幅 DNA をヒト SLC-1(S)と、後者の増幅 DNA をヒト SLC-1(L)と命名した。

合成 DNA プライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の 5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、また 3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および 3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。

ヒト SLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。

増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)を用い、94 deg C \cdot 60 秒の加熱の後、94 deg C \cdot 60 秒、57 deg C \cdot 60 秒、72 deg C \cdot 150 秒のサイクルを 25 回繰り返し、最後に 72 deg C \cdot 10 分保温した。

また、ヒト SLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒト SLC-1DNA 配列を含むプラスミド鋳型 5 μ l、合成 DNA プライマー各 0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNA ポリメラーゼ 0.5 μ l および酵素に付属のバッファーで、総反応量は 50 μ l とした。

増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)を用い、94 deg C \cdot 60 秒の加熱の後、94 deg C \cdot 60 秒、60 deg C \cdot 60 秒、72 deg C \cdot 3 分のサイクルを 25 回繰り返し、最後に 72 deg C \cdot 10 分保温した。

増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0377】

参考例 1-8 PCR 産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入 cDNA 部分の塩基

With PCR method which uses Reference Example 1- 7 human embryo brain derived cDNA amplifying of human SLC-1cDNA

plasmid which includes human SLC-1DNA sequence which cloning is done was designated as template with gene trap method, amplifying was done respectively with PCR method making use of synthetic DNA primer of synthetic DNA primer and Sequence Number :12 and 13 of Sequence Number :10 and 11.

amplifying DNA of former human SLC-1 (S) with, amplifying DNA of the latter the human SLC-1 (L) with it designated.

In order gene of region which translation is done amplifying to be done in receptor protein, it constructed synthetic DNA primer, but in order for the nucleotide sequence to which nucleotide sequence which at that occasion restriction enzyme Sal I is recognized in 5' end of gene is added, in addition restriction enzyme Spe I recognizes in 3' end to be added, recognition sequence of respective restriction enzyme was added to 5' end and 3' end.

As for composition of reaction mixture of human SLC-1 (S) amplifying, with plasmid template 5 μ l, synthetic DNA primer each 0.4 μ M, 0.2 mM dNTPs, pfu DNA polymerase 0.5 μ l which include human SLC-1DNA sequence and buffer which belongs to enzyme, entire reacted amount made 50 μ l.

cycle for amplifying after heating 94 deg C \cdot 60second, 25 repetition, 72 deg C \cdot 10 min temperature-holding did cycle of 94 deg C \cdot 60second, 57 deg C \cdot 60second, 72 deg C \cdot 150second lastly making use of thermocycler (Perkin Elmer).

In addition, as for composition of reaction mixture of human SLC-1 (L) amplifying, with plasmid template 5 μ l, synthetic DNA primer each 0.4 μ M, 0.2 mM dNTPs, pfu DNA polymerase 0.5 μ l which include human SLC-1DNA sequence and buffer which belongs to enzyme, entire reacted amount made 50 μ l.

cycle for amplifying after heating 94 deg C \cdot 60second, 25 repetition, 72 deg C \cdot 10 min temperature-holding did cycle of 94 deg C \cdot 60second, 60 deg C \cdot 60second, 72 deg C \cdot 3 min lastly making use of thermocycler (Perkin Elmer).

You verified amplification product, 0.8% agarose gel electrophoresis later, with ethidium bromide staining.

【0377】

With subcloning to plasmid vector of Reference Example 1- 8 PCR product and reading of nucleotide sequence of insertion

配列の解読による増幅 cDNA 配列の確認

参考例 1-7 で行なった PCR 後の反応産物は 0.8 % の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって DNA を回収した。

PCR-ScriptTM Amp SK() クローニングキット(ストラタジーン社)の処方に従い、回収した DNA をプラスミドベクター pCR-Script Amp SK()へサブクローニングした。

これをエシエリヒア コリ(Escherichia coli)DH5 α competent cell(トーヨーボニー)に導入して形質転換した後、cDNA 挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよび X-gal を含む LB 寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒト SLC-1 (S) の形質転換体 E. coli DH5 α /hSLC-1(S) とヒト SLC-1 (L) の形質転換体 E. coli DH5 α /hSLC-1(L) を得た。

個々のクローンをアンピシリンを含む LB 培地で一晩培養し、QIA prep8 mini prep(キアゲン社)を用いてプラスミド DNA を調製した。

調製した DNA の一部を用いて制限酵素 Sal I および Spe I による切断を行ない、挿入されている受容体 cDNA 断片の大きさを確認した。

塩基配列の決定のための反応は DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit(パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。

得られたクローンの配列は、ヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号:10 および 11 の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列(配列番号:14)およびヒト SLC-1 遺伝子を鋳型として配列番号:12 および 13 の合成 DNA プライマーで増幅されるべき DNA 配列(配列番号:15)にそれぞれ一致した。

【0378】

参考例 1-9 ヒト SLC-1(S)発現 CHO 細胞およびヒト SLC-1(L)発現 CHO 細胞の作製

参考例 1-8 で配列が確認されたヒト SLC-1(S) と、ヒト SLC-1(L) が導入されたプラスミドによって形質転換された E. coli のクローンより Plasmid Midi Kit(キアゲン社)を用いてプラスミドを調製

cDNA portion verification of amplifying cDNA sequence

It separated reaction product after PCR which was done with Reference Example 1- 7 making use of 0.8% low melting point agarose gel , after cutting portion of dope with razor blade , doing flaking , phenol extraction , phenol-chloroform extraction , ethanol precipitation , DNA it recovered.

In accordance with formulation of PCR

-ScriptTM Amp SK () cloning kit (Stratagene corporation), DNA which recovers subcloning was done to plasmid vector pCR-Script Amp SK () .

Introducing this into Escherichia coli (Escherichia coli) DH5; α competent cell ([tooyooboo]), transformation after doing, it selected clone which has cDNA inserted fragment in LB agar culture medium which includes ampicillin and X-gal it separated sterilization it does only clone which displays white * making use of Yang branch, transformed host E. coli DH5; α /h SLC-1 of human SLC-1 (S) (S) with acquired transformed host E. coli DH5; α /h SLC-1 (L) of human SLC-1 (L) .

Individual clone overnight culture was done with LB culture medium which includes ampicillin , plasmid DNA was manufactured making use of QIA prep8 mini prep ([kiagen] corporation).

It verified size of receptor cDNA fragment which it cut off with restriction enzyme Sal I and Spe I making use of portion of DNA which it manufactures inserted.

reading it did making use of fluorescence type automatic sequencer it reacted for deciding nucleotide sequence , making use of DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (Perkin Elmer) .

Arrangement of clone which it acquires agreed to DNA sequence (Sequence Number :15) which amplifying it should you do respectively with synthetic DNA primer of the Sequence Number :12 and 13 with DNA sequence which amplifying it should you do (Sequence Number :14) and human SLC-1 gene as template with synthetic DNA primer of Sequence Number :10 and 11 with the human SLC-1 gene as template .

[0378]

Production of Reference Example 1- 9 human SLC-1 (S) revelation CHO cell and human SLC-1 (L) revelation CHO cell

It manufactured plasmid human SLC-1 where arrangement was verified with Reference Example 1- 8 (S) with, with plasmid where human SLC-1 (L) is introduced making use of Plasmid Midi Kit ([kiagen] corporation) from clone of E.

し、制限酵素 Sal I および Spe I で切断してインサート部分を切り出した。

インサート DNA は電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。

このインサート DNA を Sal I および Spe I で切断した動物細胞発現用ベクタープラスミド pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994) 記載の pAKKO1.11H と同一のベクタープラスミド) に加え、T4 ライゲース (宝酒造) を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミド pAKKO-hSLC-1(S) と pAKKO-hSLC-1(L) を構築した。

pAKKO-hSLC-1(S) および pAKKO-hSLC-1(L) で形質転換した E. coli DH5 α (トヨーボウ) を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いて pAKKO-hSLC-1(S) と pAKKO-hSLC-1(L) のプラスミド DNA を調製した。

これを CellPfect Transfection Kit (アマシヤムファルマシアバイオテック社) を用い添付のプロトコルに従って CHO dhfr 細胞に導入した。

10 μ g の DNA をリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24 時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個の CHO dhfr 細胞を播種した 10 cm シャーレに添加した。

10% ウシ胎児血清を含む MEM α 培地で 1 日間培養した後、継代し、選択培地である 10% 透析ウシ胎児血清を含む核酸不含 MEM α 培地で培養した。

選択培地中で増殖してくるヒト SLC-1(S) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 56 クローンおよび、ヒト SLC-1(L) 遺伝子導入 CHO 細胞である形質転換細胞のコロニー 61 クローンを選択した。

【0379】

参考例 1-10 ヒト SLC-1(S) およびヒト SLC-1(L) mRNA の発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択

参考例 1-9 で樹立された CHO/hSLC-1(S) 株 56 クローンおよび CHO/hSLC-1(L) 株 61 クローンの mRNA の発現量を Cytostar T Plate (アマシヤムファルマシアバイオテック社) を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。

coli which transformation is done cut off with restriction enzyme Sal I and Spe I cut insert portion .

After electrophoresis , from agarose gel it cut insert DNA with razor blade , next did flaking , phenol extraction , phenol-chloroform extraction , ethanol precipitation and recovered.

ligation was done this insert DNA in addition to vector plasmid pAKKO-111H (Hinuma, S. et al. Biochimica et Biophysica Acta (0005 - 2728, BBBMBS), same vector plasmid as pAKKO1.11H which is stated in Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)) for animal cell expression which is cut off with Sal I and Spe I, making use of T4 [raigeesu] (Takara Shuzo Co. Ltd. (DB 69-053-7063)), protein expression plasmid pAKKO-hSLC-1 (S) with pAKKO-hSLC-1 (L) was constructed.

pAKKO-hSLC-1 (S) with plasmid DNA of pAKKO-hSLC-1 (L) was manufactured pAKKO-hSLC-1 (S) and E. coli DH5 α ([tooyooboo]) which transformation is done after culture , making use of Plasmid Midi Kit ([kiagen] corporation) with pAKKO-hSLC-1 (L) .

Following this to protocol of attachment making use of CellPfect Transfection Kit (Amersham Pharmacia Biotech corporation), it introduced into CHO dhfr⁻ cell .

DNA of 10; μ g was designated as coprecipitation suspension of calcium phosphate , $5 \times 10^{5-6}$ or $1 \times 10^{6-7}$ was added to 10 cm petri dish which CHO dhfr⁻ cell seeding are done 24 hours ago.

1 day culture after doing, pass it did with MEM; α culture medium which includes 10% fetal calf serum , culture it did with nucleic acid uncontained MEM; α culture medium which includes 10% dialysis fetal calf serum which is a selective media .

colony 61 clone of transformed cell which is a colony 56 clone and a human SLC-1 (L) gene introduction CHO cell of the transformed cell which is a human SLC-1 (S) gene introduction CHO cell which multiplies in selective media was selected.

【0379】

Reference Example 1- 10 human SLC-1 (S) and selection of gene introduction cell line where amount of expression of human SLC-1 (L) mRNA is high

Following amount of expression of mRNA of CHO/h SLC-1 (S) strain 56 clone and CHO/h SLC-1 (L) strain 61 clone which are established with Reference Example 1- 9 to protocol of attachment making use of Cytostar TP late (Amersham Pharmacia Biotech corporation), like below it measured.

CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L) 株の各クローンを Cytostar T Plate の各 well に 2.5×10^4 個ずつ播種して 24 時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。

各 well に 0.25% Triton X-100 を添加して細胞の透過性をあげた後、 ^{35}S ラベルした配列番号:16 の riboprobe を加えてハイブリダイズさせた。

20 mg/ml の RNaseA を各 well に加えて遊離の riboprobe を消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズした riboprobe の放射活性を Topcounter で測定した。

放射活性の高い株が mRNA 発現量が高い。

mRNA 発現量の高い 7 クローンの中から、特にクローン番号 57 を主に用いた。

[0380]

実験例 1 被験化合物の GTP γ S バインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例 1-10 で得られたヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 57 および参考例 1-4 で得られたラット SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。

5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)にヒト、およびラット SLC-1 発現 CHO 細胞(1×10^8 個)を浮遊させ、遠心した。

細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO_3 、5 mM EDTA、pH 7.5)を 10 ml 加え、ポリロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。

$400 \times g$ で 15 分間遠心して得られた上清をさらに $100,000 \times g$ で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。

この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl_2 、100 mM NaCl、1 μ M GDP(グアノシン 5'-ニリン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、 $100,000 \times g$ で 1 時間遠心した。

沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイ バッファーに懸濁し、分注後 -80°C で

2.5×10^4 seeding at a time doing each clone of CHO/h SLC-1 (S) strain and CHO/h SLC-1 (L) strain in each well of Cytostar TP late, 24 hour culture after doing, it locked cell with 10% formalin .

Adding 0.25% Triton X-100 to each well, after increasing permeability of the cell , hybridize it did including riboprobe of Sequence Number :16 which the ^{35}S label it does.

free riboprobe digestion was done RNaseA of 20 mg/ml in addition to each well, after washing plate well, radioactivity of riboprobe which the hybridize is done was measured with Topcounter.

strain where radioactivity is high mRNA expression quantity is high.

From midst of mRNA departure amount of expression high 7 [kuroon] , especially [kuroon] turn number 7 was used mainly.

[0380]

Measurement of antagonist activity which uses GTP γ S Binding assay of Working Example 1 compound being tested

membrane fraction was manufactured making use of human SLC-1 revelation CHO cell clone 57 which is acquired with Reference Example 1- 10 and rat SLC-1 revelation CHO cell clone 44 which is acquired with Reference Example 1- 4, with method below.

Floating, centrifugation it did human , and rat SLC-1 revelation CHO cell (1×10^8) in phosphate buffered saline (pH 7.4) which adds 5 mM EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid) .

10 ml it added homogenate buffer (10 mM NaHCO_3 , 5 mM EDTA , pH 7.5) to pellet of cell , homogenate it did making use of Polytrone homogenizer .

15 min centrifugation doing with $400 \times g$, furthermore 1 hour centrifugation it did supernatant which it acquires with $100,000 \times g$, acquired precipitate of membrane fraction .

Suspension it did this precipitate in assay buffer [50 mM Tris-HCl (pH 7.5) , 1 mM EDTA , 0.1 % BSA (bovine blood serum albumin) , 10 mM MgCl_2 , 100 mM NaCl , 1 μ M GDP (guanosine 5'-diphosphate) , 0.25 mM PMSF (phenylmethyl sulfonyl fluoride) , 1 mg/ml pepstatin , 20 mg/ml leupeptin , 10 mg/ml phosphoramidite] of 2 ml , 1 hour centrifugation did with $100,000 \times g$.

Suspension it did membrane fraction which recovers as precipitate again in assay buffer of 20 ml , after aliquot - 80°C *

保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。

ポリプロピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分 171 μ l を分注した後、DMSO 溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 μ l、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 μ l、および [35 S]-Guanosine 5'-(γ -thio) triphosphate(第一化学薬品 社製) 25 μ l を、それぞれ添加した(細胞膜終濃度:20 μ g/ml、[35 S]-Guanosine 5'-(γ -thio)triphosphate 終濃度:0.33nM)。

この反応液を 25 deg C で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50mM Tris-HCl 緩衝液 pH7.5)300 μ l で 3 回洗浄した。

グラスフィルターに液体シンチレーターを 50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率(%)=(化合物と MCH を添加したときの放射活性-DMSO 溶液を添加したときの放射活性)/(MCH を添加したときの放射活性-DMSO 溶液を添加したときの放射活性) $\times 100$ として、結合阻害率(%)から化合物の IC₅₀ 値を算出した。

【0381】

結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値: n M)
参考例 2 5	9 0
実施例 1	4 0

【0382】

【発明の効果】

化合物(I)、(I')およびそれらの塩は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

【0383】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone

with retained, everytime of use thawing did and used.

As follows it executed measurement of antagonist activity of compound being tested.

aliquot after doing SLC-1 revelation CHO plasma membrane fraction 171; μ l which is diluted in 96-hole plate, with assay buffer of polypropylene, compound being tested solution 2; μ l, which is diluted in 3×10^{-10} M MCH 2; μ l, various concentration which are diluted with DMSO solution and [35 S]-Guanosine 5'-(γ -thio) triphosphate (Daiichi Pure Chemicals Co. Ltd. (DB 69-059-3439) supplied) 25; μ l were added, respectively (plasma membrane final concentration: 20; μ g/ml, [35 S]-Guanosine 5'-(γ -thio) triphosphate final concentration: 0.33nM).

While 1 hour, agitating this reaction mixture with 25 deg C, after reacting, the suction filtration it did making use of glass filter (GF-C), furthermore wash liquid (50 mM Tris-HCl buffer pH 7.5) the thrice washed with 300; μ l.

liquid scintillator 50 ml was added in glass filter, radioactivity which remains was measured with liquid scintillation counter.

binding inhibition rate (%) = (When adding compound and MCH, when adding radioactivity -DMSO solution, radioactivity) / as (When adding MCH, when adding radioactivity -DMSO solution, radioactivity) $\times 100$, IC₅₀ value of compound was calculated from binding inhibition rate (%).

[0381]

Result is shown below.

[0382]

[Effects of the Invention]

compound (I), (I') and those salt have had MCH receptor antagonist action which is superior, it is useful as obesity or other prevention and treatment agent.

[0383]

[SEQUENCE LISTING]

Antagonist

<130> B00261

<150> JP 11-266298

<151> 1999-09-20

<150> JP 11-357889

<151> 1999-12-16

<150> JP 2000-126272

<151> 2000-04-20

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

GTCGACATGG	ATCTGCAAAC	CTCGTTGCTG	TG	32
------------	------------	------------	----	----

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

ACTAGTTCAG	GTGCCTTTGC	TTTCTGTCCT	CT	32
------------	------------	------------	----	----

<210> 3

<211> 353

<212> PRT

<213> Rat

<400>

Met	Asp	Leu	Gln	Thr	Ser	Leu	Leu	Ser	Thr	Gly	Pro	Asn	Ala	Ser	Asn
1				5					10					15	
Ile	Ser	Asp	Gly	Gln	Asp	Asn	Leu	Thr	Leu	Pro	Gly	Ser	Pro	Pro	Arg
			20					25					30		

20							25					30					
Thr	Gly	Ser	Val	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	Met	Pro	Ser	Val	Phe	Gly		
35							40					45					
Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Val	Gly	Asn	Ser	Thr	Val	Ile	Phe	Ala		
50							55					60					
Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Ser	Asn	Val	Pro	Asp	Ile		
65							70					75				80	
Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Gly	Met		
85							90					95					
Pro	Phe	Met	Ile	His	Gln	Leu	Met	Gly	Asn	Gly	Val	Trp	His	Phe	Gly		
100							105					110					
Glu	Thr	Met	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	Met	Asp	Ala	Asn	Ser	Gln	Phe		
115							120					125					
Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	Met	Thr	Ile	Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala		
130							135					140					
Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg	Lys	Pro	Ser	Met	Ala		
145							150					155				160	
Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser	Phe	Ile	Ser	Ile	Thr		
165							170					175					
Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe	Pro	Gly	Gly	Ala	Val		
180							185					190					
Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr	Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe		
195							200					205					
Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu	Pro	Phe	Val	Val	Ile		
210							215					220					
Thr	Ala	Ala	Tyr	Val	Lys	Ile	Leu	Gln	Arg	Met	Thr	Ser	Ser	Val	Ala		
225							230					235				240	

225					230					235					240
Pro	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ile	Arg	Leu	Arg	Thr	Lys	Arg	Val	Thr	Arg
				245					250					255	
Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Leu	Val	Phe	Phe	Val	Cys	Trp	Ala	Pro	Tyr
			260					265					270		
Tyr	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser	Arg	Pro	Thr	Leu	Thr
Phe	Val	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Ala	Ala	Ile	Ser	Leu	Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser
	290					295				300					
Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys	Glu	Thr	Phe	Arg	Lys
305					310				315					320	
Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln	Gly	Gln	Leu	Arg	Thr
				325				330					335		
Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg	Thr	Glu	Ser	Lys	Gly
			340					345					350		

Thr

<210> 4

<211> 1074

<212> DNA

<213> Rat

<400>

GTCGACATGG	ATCTGCAAAC	CTCGTTGCTG	TCCACTGGCC	CCAATGCCAG	CAACATCTCC	60
GATGGCCAGG	ATAATCTCAC	ATTGCCGGGG	TCACCTCCTC	GCACAGGGAG	TGTCTCCTAC	120
ATCAACATCA	TTATGCCTTC	CGTGTTTGGT	ACCATCTGTC	TCCTGGGCAT	CGTGGGAAAC	180
TCCACGGTCA	TCTTTGCTGT	GGTGAAGAAG	TCCAAGCTAC	ACTGGTGCAG	CAACGTCCCC	240
GACATCTTCA	TCATCAACCT	CTCTGTGGTG	GATCTGCTCT	TCCTGCTGGG	CATGCCTTTC	300
ATGATCCACC	AGCTCATGGG	GAACGGCGTC	TGGCACTTTG	GGGAAACCAT	GTGCACCCTC	360

ATCACAGCCA	TGGACGCCAA	CAGTCAGTTC	ACTAGCACCT	ACATCCTGAC	TGCCATGACC	420
ATTGACCGCT	ACTTGGCCAC	CGTCCACCCC	ATCTCCTCCA	CCAAGTTCCG	GAAGCCCTCC	480
ATGGCCACCC	TGGTGATCTG	CCTCCTGTGG	GCGCTCTCCT	TCATCAGTAT	CACCCCTGTG	540
TGGCTCTACG	CCAGGCTCAT	TCCCTTCCCA	GGGGGTGCTG	TGGGCTGTGG	CATCCGCTG	600
CCAAACCCGG	ACACTGACCT	CTACTGGTTC	ACTCTGTACC	AGTTTTTCCT	GGCCTTTGCC	660
CTTCCGTTTG	TGGTCATTAC	CGCCGCATAC	GTGAAAATAC	TACAGCGCAT	GACGTCTTCG	720
GTGGCCCCAG	CCTCCCAACG	CAGCATCCGG	CTTCGGACAA	AGAGGGTGAC	CCGCACGGCC	780
ATTGCCATCT	GTCTGGTCTT	CTTTGTGTGC	TGGGCACCCT	ACTATGTGCT	GCAGCTGACC	840
CAGCTGTCCA	TCAGCCGCCC	GACCCTCACG	TTTGTCTACT	TGTACAACGC	GGCCATCAGC	900
TTGGGCTATG	CTAACAGCTG	CCTGAACCCC	TTTGTGTACA	TAGTGCTCTG	TGAGACCTTT	960
CGAAAACGCT	TGGTGTTGTC	AGTGAAGCCT	GCAGCCCAGG	GGCAGCTCCG	CACGGTCAGC	1020
AACGCTCAGA	CAGCTGATGA	GGAGAGGACA	GAAAGCAAAG	GCACCTGAAC	TAGT	1074

<210> 5

<211> 262

<212> RNA

<213> Rat

<400>

GCGAAUUGGG	UACCGGGCCC	CCCCUCGAGG	UCGACGGUAAU	CGAUAAGCUU	GAUAUCGAAU	60
UCCUGCAGCC	CGGGGGAUCC	GCCCACUAGU	UCAGGUGCCU	UUGCUUUCUG	UCCUCUCCUC	120
AUCAGCUGUC	UGAGCGUUGC	UGACCGUGCG	GAGCUGCCCC	UGGGCUGCAG	GCUUCACUGA	180
CAACACCAAG	CGUUUUCGAA	AGGUCUCACA	GAGCACUAUG	UACACAAAGG	GGUUCAGGCA	240
GCUGUUAGCA	UAGCCCAAGC	UG	262			

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

CAACAGCTGC

CTCAACCC

18

<210> 7

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

CCTGGTGATC

TGCCTCCT

18

<210> 8

<211> 1275

<212> DNA

<213> Human

<400>

TAGGTGATGT	CAGTGGGAGC	CATGAAGAAG	GGAGTGGGGA	GGGCAGTTGG	GCTTGGAGGC	60
GGCAGCGGCT	GCCAGGCTAC	GGAGGAAGAC	CCCCTTCCCA	ACTGCGGGGC	TTGCGCTCCG	120
GGACAAGGTG	GCAGGCGCTG	GAGGCTGCCG	CAGCCTGCGT	GGGTGGAGGG	GAGCTCAGCT	180
CGGTTGTGGG	AGCAGGCGAC	CGGCACTGGC	TGGATGGACC	TGGAAGCCTC	GCTGCTGCCC	240
ACTGGTCCCA	ACGCCAGCAA	CACCTCTGAT	GGCCCCGATA	ACCTCACTTC	GGCAGGATCA	300
CCTCCTCGCA	CGGGGAGCAT	CTCCTACATC	AACATCATCA	TGCCTTCGGT	GTTCCGGCACC	360
ATCTGCCTCC	TGGGCATCAT	CGGGAACTCC	ACGGTCATCT	TCGCGGTCGT	GAAGAAGTCC	420
AAGCTGCACT	GGTGCAACAA	CGTCCCCGAC	ATCTTCATCA	TCAACCTCTC	GGTAGTAGAT	480
CTCCTCTTTC	TCCTGGGCAT	GCCCTTCATG	ATCCACCAGC	TCATGGGCAA	TGGGGTGTGG	540
CACTTTGGGG	AGACCATGTG	CACCCTCATC	ACGGCCATGG	ATGCCAATAG	TCAGTTCACC	600
AGCACCTACA	TCCTGACCGC	CATGGCCATT	GACCGCTACC	TGGCCACTGT	CCACCCCATC	660
TCTTCCACGA	AGTTCCGGAA	GCCCTCTGTG	GCCACCCTGG	TGATCTGCCT	CCTGTGGGCC	720
CTCTCCTTCA	TCAGCATCAC	CCCTGTGTGG	CTGTATGCCA	GACTCATCCC	CTTCCCAGGA	780

GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840
 CTGTACCAGT TTTTCCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900
 AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCCCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960
 CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
 GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCCGCCCCGAC CCTCACCTTT 1080
 GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140
 GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200
 GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
 AGCAAAGGCA CCTGA 1275

<210> 9

<211> 422

<212> PRT

<213> Human

<400>

MeT	Ser	Val	Gly	Ala	MeT	Lys	Lys	Gly	Val	Gly	Arg	Ala	Val	Gly	Leu
1				5					10					15	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Cys	Gln	Ala	Thr	Glu	Glu	Asp	Pro	Leu	Pro	Asn
			20					25					30		
Cys	Gly	Ala	Cys	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Gly	Arg	Arg	Trp	Arg	Leu	Pro
		35					40					45			
Gln	Pro	Ala	Trp	Val	Glu	Gly	Ser	Ser	Ala	Arg	Leu	Trp	Glu	Gln	Ala
	50					55				60					
Thr	Gly	Thr	Gly	Trp	MeT	Asp	Leu	Glu	Ala	Ser	Leu	Leu	Pro	Thr	Gly
65					70					75					80
Pro	Asn	Ala	Ser	Asn	Thr	Ser	Asp	Gly	Pro	Asp	Asn	Leu	Thr	Ser	Ala
				85					90					95	
Gly	Ser	Pro	Pro	Arg	Thr	Gly	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	MeT
			100					105					110		

Pro	Ser	Val	Phe	Gly	Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Ile	Gly	Asn	Ser
		115					120					125			
Thr	Val	Ile	Phe	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Asn
		130					135					140			
Asn	Val	Pro	Asp	Ile	Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu
145						150					155				160
Phe	Leu	Leu	Gly	MeT	Pro	Phe	MeT	Ile	His	Gln	Leu	MeT	Gly	Asn	Gly
				165						170				175	
Val	Trp	His	Phe	Gly	Glu	Thr	MeT	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	MeT	Asp
				180						185				190	
Ala	Asn	Ser	Gln	Phe	Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	MeT	Ala	Ile
Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala	Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg
		210					215					220			
Lys	Pro	Ser	Val	Ala	Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser
225						230					235				240
Phe	Ile	Ser	Ile	Thr	Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe
				245						250				255	
Pro	Gly	Gly	Ala	Val	Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr
			260					265					270		
Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe	Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu
		275						280				285			
Pro	Phe	Val	Val	Ile	Thr	Ala	Ala	Tyr	Val	Arg	Ile	Leu	Gln	Arg	MeT
		290					295					300			
Thr	Ser	Ser	Val	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ile	Arg	Leu	Arg	Thr
305						310					315				320
Lys	Arg	Val	Thr	Arg	Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Leu	Val	Phe	Phe	Val

				325					330					335		
Cys	Trp	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser	
			340						345					350		
Arg	Pro	Thr	Leu	Thr	Phe	Val	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Ala	Ala	Ile	Ser	Leu	
			355					360					365			
Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser	Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys	
		370					375					380				
Glu	Thr	Phe	Arg	Lys	Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln	
385					390					395					400	
Gly	Gln	Leu	Arg	Ala	Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg	
				405					410					415		
Thr	Glu	Ser	Lys	Gly	Thr											
			420													

<210> 10

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

GTCGACATGG

ACCTGGAAGC

CTCGCTGCTG

C

31

<210> 11

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

ACTAGTTCAG

GTGCCTTTGC

TTTCTGTCCT

C

31

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

AGTCGACATG	TCAGTGGGAG	CCATGAAGAA	GGG	33
------------	------------	------------	-----	----

<210> 13

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400>

AACTAGTTCA	GGTGCCTTTG	CTTTCTGTCC	TCT	33
------------	------------	------------	-----	----

<210> 14

<211> 1074

<212> DNA

<213> Human

<400>

GTCGACATGG	ACCTGGAAGC	CTCGCTGCTG	CCCACTGGTC	CCAACGCCAG	CAACACCTCT	60
GATGGCCCCG	ATAACCTCAC	TTCGGCAGGA	TCACCTCCTC	GCACGGGGAG	CATCTCCTAC	120
ATCAACATCA	TCATGCCTTC	GGTGTTCCGC	ACCATCTGCC	TCCTGGGCAT	CATCGGGAAC	180
TCCACGGTCA	TCTTCGCGGT	CGTGAAGAAG	TCCAAGCTGC	ACTGGTGCAA	CAACGTCCCC	240
GACATCTTCA	TCATCAACCT	CTCGGTAGTA	GATCTCCTCT	TTCTCCTGGG	CATGCCCTTC	300
ATGATCCACC	AGCTCATGGG	CAATGGGGTG	TGGCACTTTG	GGGAGACCAT	GTGCACCCTC	360
ATCACGGCCA	TGGATGCCAA	TAGTCAGTTC	ACCAGCACCT	ACATCCTGAC	CGCCATGGCC	420
ATTGACCGCT	ACCTGGCCAC	TGTCCACCCC	ATCTCTTCCA	CGAAGTTCCG	GAAGCCCTCT	480
GTGGCCACCC	TGGTGATCTG	CCTCCTGTGG	GCCCTCTCCT	TCATCAGCAT	CACCCCTGTG	540
TGGCTGTATG	CCAGACTCAT	CCCCTTCCCA	GGAGGTGCAG	TGGGCTGCGG	CATACGCCTG	600

CCCAACCCAG	ACACTGACCT	CTACTGGTTC	ACCCTGTACC	AGTTTTTCCT	GGCCTTTGCC	660
CTGCCTTTTG	TGGTCATCAC	AGCCGCATAC	GTGAGGATCC	TGCAGCGCAT	GACGTCCTCA	720
GTGGCCCCCG	CCTCCCAGCG	CAGCATCCGG	CTGCGGACAA	AGAGGGTGAC	CCGCACAGCC	780
ATCGCCATCT	GTCTGGTCTT	CTTTGTGTGC	TGGGCACCCT	ACTATGTGCT	ACAGCTGACC	840
CAGTTGTCCA	TCAGCCGCCC	GACCCTCACC	TTTGTCTACT	TATACAATGC	GGCCATCAGC	900
TTGGGCTATG	CCAACAGCTG	CCTCAACCCC	TTTGTGTACA	TCGTGCTCTG	TGAGACGTTT	960
CGCAAACGCT	TGGTCCTGTC	GGTGAAGCCT	GCAGCCCAGG	GGCAGCTTCG	CGCTGTCAGC	1020
AACGCTCAGA	CGGCTGACGA	GGAGAGGACA	GAAAGCAAAG	GCACCTGAAC	TAGT	1074

<210> 15

<211> 1283

<212> DNA

<213> Human

<400>

AGTCGACATG	TCAGTGGGAG	CCATGAAGAA	GGGAGTGGGG	AGGGCAGTTG	GGCTTGAGAG	60
CGGCAGCGGC	TGCCAGGCTA	CGGAGGAAGA	CCCCCTTCCC	AACTGCGGGG	CTTGCGCTCC	120
GGGACAAGGT	GGCAGGCGCT	GGAGGCTGCC	GCAGCCTGCG	TGGGTGGAGG	GGAGCTCAGC	180
TCGGTTGTGG	GAGCAGGCGA	CCGGCACTGG	CTGGATGGAC	CTGGAAGCCT	CGCTGCTGCC	240
CACTGGTCCC	AACGCCAGCA	ACACCTCTGA	TGGCCCCGAT	AACCTCACTT	CGGCAGGATC	300
ACCTCCTCGC	ACGGGGAGCA	TCTCCTACAT	CAACATCATC	ATGCCTTCGG	TGTTCCGGCAC	360
CATCTGCCTC	CTGGGCATCA	TCGGGAACTC	CACGGTCATC	TTCGCGGTCG	TGAAGAAGTC	420
CAAGCTGCAC	TGGTGCAACA	ACGTCCCCGA	CATCTTCATC	ATCAACCTCT	CGGTAGTAGA	480
TCTCCTCTTT	CTCCTGGGCA	TGCCCTTCAT	GATCCACCAG	CTCATGGGCA	ATGGGGTGTG	540
GCACTTTGGG	GAGACCATGT	GCACCCTCAT	CACGGCCATG	GATGCCAATA	GTCAGTTCAC	600
CAGCACCTAC	ATCCTGACCG	CCATGGCCAT	TGACCGCTAC	CTGGCCACTG	TCCACCCCAT	660
CTCTTCCACG	AAGTTCCGGA	AGCCCTCTGT	GGCCACCCTG	GTGATCTGCC	TCCTGTGGGC	720
CCTCTCCTTC	ATCAGCATCA	CCCCTGTGTG	GCTGTATGCC	AGACTCATCC	CCTTCCCAGG	780
AGGTGCAGTG	GGCTGCGGCA	TACGCCTGCC	CAACCCAGAC	ACTGACCTCT	ACTGGTTCAC	840

CCTGTACCAG	TTTTTCCTGG	CCTTTGCCCT	GCCTTTTGTG	GTCATCACAG	CCGCATACGT	900
GAGGATCCTG	CAGCGCATGA	CGTCCTCAGT	GGCCCCCGCC	TCCCAGCGCA	GCATCCGGCT	960
GCGGACAAAG	AGGGTGACCC	GCACAGCCAT	CGCCATCTGT	CTGGTCTTCT	TTGTGTGCTG	1020
GGCACCCCTAC	TATGTGCTAC	AGCTGACCCA	GTTGTCCATC	AGCCGCCCCGA	CCCTCACCTT	1080
TGTCTACTTA	TACAATGCGG	CCATCAGCTT	GGGCTATGCC	AACAGCTGCC	TCAACCCCTT	1140
TGTGTACATC	GTGCTCTGTG	AGACGTTCCG	CAAACGCTTG	GTCCTGTCGG	TGAAGCCTGC	1200
AGCCCAGGGG	CAGCTTCGCG	CTGTCAGCAA	CGCTCAGACG	GCTGACGAGG	AGAGGACAGA	1260
AAGCAAAGGC	ACCTGAACTA	GTT	12			
<210> 16			83			

CAAAAGCUG	AGCUCCACC	CGGUGGCGG	CGC UCUAGC	CACUAGUUC	GGUGCCUUU	60
G	G	C	C	A	G	
CUUUCUGUC	UCUCCUCGU	AGCCGUCUG	GCG UUGCUG	CAGCGCGAA	CUGCCCCUG	120
C	C	A	A	G	G	
GCUGCAGGC	UCACCGACA	GACCAAGCG	UUG <DP	N=0136><TXF	FR=0001	HE=045
U	G	U				WI=116

ACAAAGGGG	UGAGGCAGC	GUUGGCAUA	CCC AAGCUGA	UGGCCGCAU	GUAUAAGUA	240
U	U	G		U	G	
ACAAAGGUG	GGGUCGGGC	GCUGAUGGA	AAC UGGGUC	GCUGUAGCA	AUAGUAGGG	300
A	G	C	A	C	U	
GCCCAGCAC	CAAAGAAGA	CAGACAGAU	GCG AUGGCU	UGCGGGUCA	CCUCUUUGU	360
A	C	G	G	C	C	
CGCAGCCGG	UGCUGCGCU	GGAGGCGGG	GCC ACUGAG	ACGUCAUGC	CUGCAGGAU	420
A	G	G	G	G	C	

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマート* (参考)
A 6 1 K 31/167		A 6 1 K 31/167	4 C 0 3 1
31/353		31/353	4 C 0 5 4
31/40		31/40	4 C 0 5 5
31/44		31/44	4 C 0 5 6
31/4439		31/4439	4 C 0 6 2
審査請求 未請求 請求項の数34 O L (全 137 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-290357 (P2000-290357)

(22) 出願日 平成12年9月20日 (2000. 9. 20)

(31) 優先権主張番号 特願平11-266298

(32) 優先日 平成11年9月20日 (1999. 9. 20)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願平11-357889

(32) 優先日 平成11年12月16日 (1999. 12. 16)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願2000-126272 (P2000-126272)

(32) 優先日 平成12年4月20日 (2000. 4. 20)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 加藤 金芳

兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40

(72) 発明者 寺内 淳

大阪府池田市鉢塚3丁目3番5-204号

(72) 発明者 森 正明

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田

春日ハイツ702号

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一 (外2名)

最終頁に続く

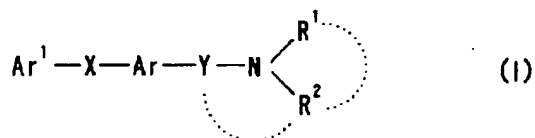
(54) 【発明の名称】 メラニン凝集ホルモン拮抗剤

(57) 【要約】

【課題】 肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】 式

【化1】



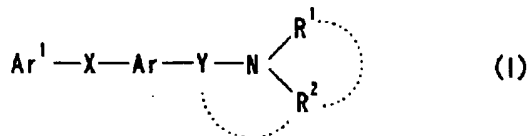
【式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；Xは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Yは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²はArとともにスピロ環を形成するか、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有して

いてもよい含窒素複素環を形成していてもよい」で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；Xは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Yは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 はArとともにスピロ環を形成するか、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項2】Yが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、 R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、 R^2 がArとともにスピロ環を形成していてもよい請求項1記載の剤。

【請求項3】 Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項2記載の剤。

【請求項4】 Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である請求項1記載の剤。

【請求項5】 Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が2または3個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である請求項1記載の剤。

【請求項6】 Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と5ないし10員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である請求項1記載の剤。

【請求項7】 Ar^1 が、ハロゲン原子；ニトロ； C_{1-3} アルキレンジオキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ；ヒドロキシ；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルオキシ；アミノ；モノ- C_{1-6} アルキルアミノ；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルバモイル；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド；N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルアミノカルボニルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルスルホニルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニルオキシ；オキシ；カルボキシ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル；芳香族複素環- C_{1-6} アルコキシ；およびシアノから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェニル、ピフェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-フリル、フェニル-イソオキサゾリル、ジフェニル-オキサゾリル、ピリジル-フェニル、フェニル-ピリミジニル、ベンゾフラニル-フェニル、フリル-フェニル、テルフェニル、チエニル-フェニル、インドリル、ナフチル-オキサジアゾリル、ベンゾフラニル-オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、フルオレニル、ピリジル-ピロリルまたはチオキサントニルである請求項1記載の剤。

【請求項8】 Ar^1 が、オキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル、ヒドロキシ、 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニルおよび C_{7-19} アラルキルから選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジルまたはテトラヒドロピリジルである請求項1記載の剤。

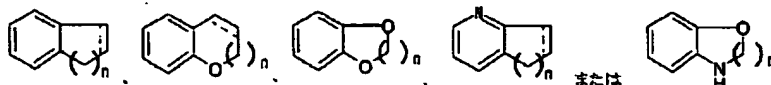
【請求項9】XおよびYで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-（R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル）および置換されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項1記載の剤。

【請求項10】Xが-CONR^{8c}-、-NR^{8c}CO-、-CH=CH-CONR^{8c}-または-SO₂NR^{8c}-（R^{8c}は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す）である請求項1記載の剤。

【請求項11】Yがハロゲン化されていてもよい2価のC

1-6非環式炭化水素基である請求項1記載の剤。

【請求項12】Arが式



【式中、-----は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す】で示される環である請求項1記載の剤。

【請求項13】R¹およびR²が水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルであるか、R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに3ないし8員含窒素複素環を形成する請求項1記載の剤。

【請求項14】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項15】肥満症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項16】摂食抑制剤である請求項1記載の剤。

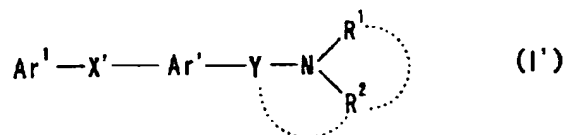
【請求項17】メラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病

【化2】

治療剤、高血圧治療剤および動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬。

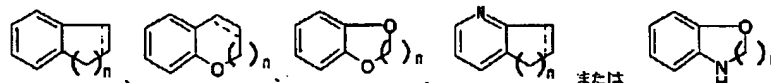
【請求項18】式

【化3】



【式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；Ar'はそれぞれ置換基を有していてもよい式

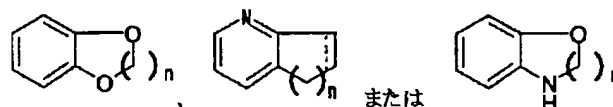
【化4】



【式中、-----は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す】で示される環を；X'は-CO-NR^{8c}-, -NR^{8c}CO-, -CH=CH-CONR^{8c}-または-SO₂NR^{8c}- (R^{8c}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す)を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹

とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、X'が-SO₂NH-であるとき、Ar'は、それぞれ置換基を有していてもよい

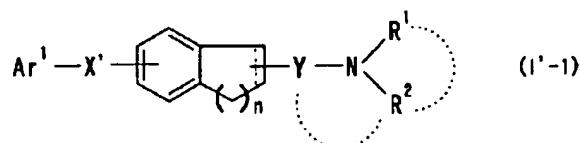
【化5】



(式中の記号は前記と同意義を示す)で示される環であり；X'が-CONH-, かつAr'がベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンズオキサゾールまたはテトラヒドロベンズオキサゼピンのいずれかであるとき、Ar¹は置換基を有していてもよいビフェニルでないで表される化合物 (ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く) またはその塩。

【請求項19】式

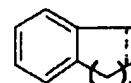
【化6】



【式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；-----は単結合または二重結合を；nは1ないし4の

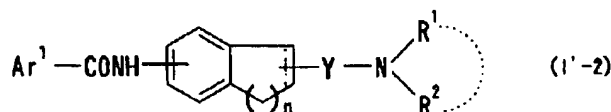
整数を；X'は-CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-または-CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す)を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

【化7】



(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される環は、さらに置換基を有していてもよいで表される化合物 (ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く) またはその塩。

【請求項20】式

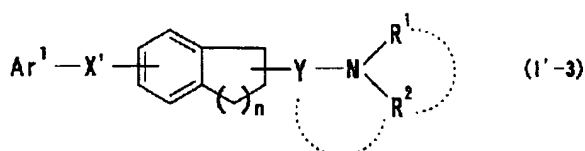


〔式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は請求項19と同意義を示す。〕で表される請求項19記載の化合物。

【請求項21】 Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項20記載の化合物。

【請求項22】式

【化9】

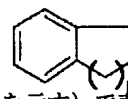


〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； n は1ないし4の整数を； X' は $-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{Bc}}\text{CO}-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ (R^{Bc} は

【化8】

水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

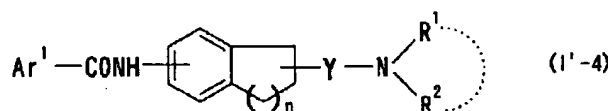
【化10】



(n は前記と同意義を示す)で表される環は、さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物(ただし、 $\text{N}-[2-(\text{N}, \text{N}-\text{ジメチルアミノ})\text{メチル}-6\text{-テトラリニル}]-4\text{-ビフェニルカルボキサミド}$ を除く)またはその塩。

【請求項23】式

【化11】

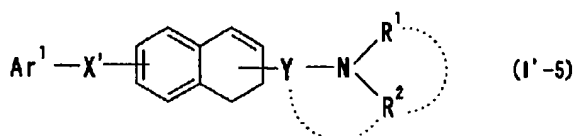


〔式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は請求項22と同意義を示す。〕で表される請求項22記載の化合物。

【請求項24】 Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項23記載の化合物。

【請求項25】式

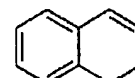
【化12】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X

は $-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{Bc}}\text{CO}-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ (R^{Bc} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

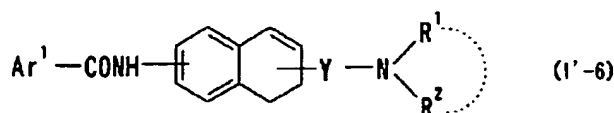
【化13】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物またはその塩。

【請求項26】式

【化14】

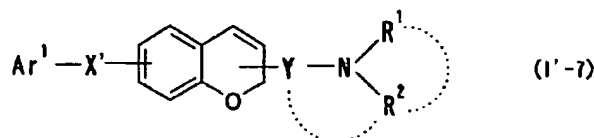


【式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は請求項25と同意義を示す。】で表される請求項25記載の化合物。

【請求項27】 Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項26記載の化合物。

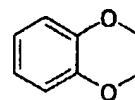
【請求項28】式

【化15】



【式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{Bc}}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Bc}}-$ （ R^{Bc} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す）を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式【化16】

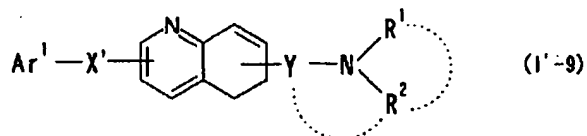
【化18】



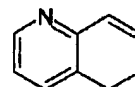
で表される環は、さらに置換基を有していてもよい】で表される化合物またはその塩。

【請求項30】式

【化19】



【式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{Bc}}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Bc}}-$ （ R^{Bc} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す）を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式【化20】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい】で表される化合物またはその塩。

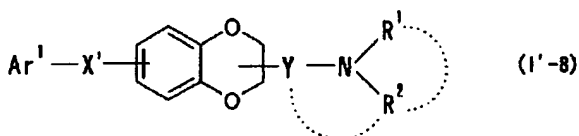
【請求項31】式

【化21】

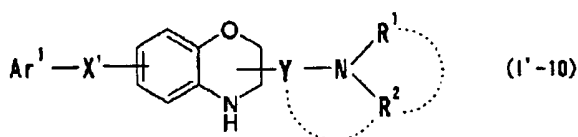
で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。ただし、 X' が $-\text{CONH}-$ であるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよいピフェニリルでない】で表される化合物またはその塩。

【請求項29】式

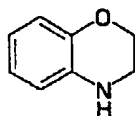
【化17】



【式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{Bc}}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Bc}}-$ （ R^{Bc} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す）を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CONR^{8c}-$ または $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式〔化22〕



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。ただし、 X' が $-CONH-$ であるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよいビフェニルでない〕で表される化合物またはその塩。

【請求項32】請求項18、19、22、25、26、28、29、30または31のいずれか1に記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項33】請求項18、19、22、25、26、28、29、30または31のいずれか1に記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項34】 $N-[2-(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル-6\text{-テトラリル}]-4'-(4\text{'-メトキシビフェニル-4-イル})$ カルボキサミド； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-(1\text{-ピペリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $(+)-4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $(-)-4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[3-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-2H\text{-クロメン-7-イル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2H\text{-クロメン-7-イル}]-4'\text{-フルオロ}[1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カル}$

ボキサミド； $4'\text{-クロロ-}N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4\text{-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $6-(4\text{-メトキシフェニル})-N-[5\text{-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]$ ニコチンアミド； $4'\text{-クロロ-}N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6\text{-ジヒドロ-3-キノリニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4-(4\text{-クロロフェニル})-N-[6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-3,6\text{-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド}$ ； $N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-4-(4\text{-フルオロフェニル})-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ ； $4-(4\text{-メトキシフェニル})-N-[6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-5\text{-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-[2-(1\text{-ピロリジニル})エチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[6-[2-(1\text{-ピロリジニル})エチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4\text{-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4-(4\text{-メトキシフェニル})-N-[5\text{-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ ； $4-(4\text{-クロロフェニル})-N-[6-[(4\text{-メチル-1-ピペラジニル})メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H\text{-インデン-6-イル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[2-(1\text{-ピロリジニルメチル})-3,4\text{-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[5\text{-メチル-6-}[(4\text{-メチル-1-ピペラジニル})メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[5\text{-メチル-6-}[(4\text{-メチル-1-ピペラジニル})メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ；または $4-(4\text{-クロロフェニル})-N-[5\text{-メチル-6-}[(4\text{-メチル-1-ピペラジニル})メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ ；である請求項18記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

【0002】

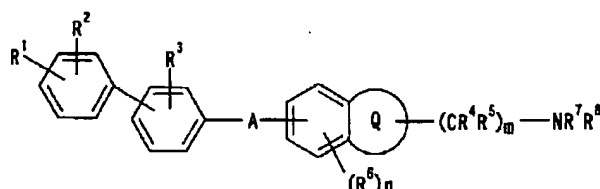
【従来の技術】摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに

糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

【0003】そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン(以下、MCHと略記することもある)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

【0004】一方、アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

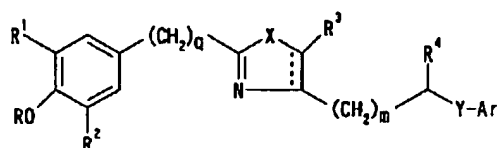
1) W098/38156には、 β アミロイド蛋白産生・分泌阻



[式中、Aは、Rが水素または C_{1-6} アルキルであるCONR；Qは酸素、窒素または硫黄から選択される1ないし3個のヘテロ原子を含む所望により置換されていてもよい5ないし7員の複素環； R^1 は水素、ハロゲンなど； R^2 および R^3 は独立して水素、ハロゲンなど； R^4 および R^5 は独立して水素または C_{1-6} アルキル； R^6 はハロゲン、ヒドロキシなど； R^7 および R^8 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルなど；mは0ないし4；nは0、1または2である]で示される化合物またはその塩が記載されている。

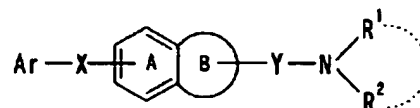
3) W098/15274には、抗酸化活性を有し、アルツハイマー病などの改善が期待される、式

【化25】



害作用を有する式

【化23】



[式中、Arは置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基を示し、Xは結合手などを示し、Yは酸素原子または硫黄原子を介していてもよく、かつ置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを示し、あるいは R^1 と R^2 は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、A環は式 $-X-Ar$ (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の外に置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示し、B環は、式 $-Y-NR^1R^2$ (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の外に置換基をさらに有していてもよい4ないし8員環を示す。ただし、A環とB環とで形成される縮合環がインドール環のとき、 $-X-Ar$ (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基は該インドール環の4-、6-または7-位に置換する。]で表される化合物またはその塩が記載されている。

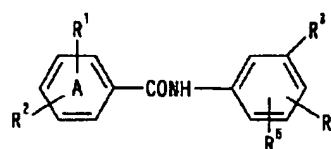
2) W095/32967には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

【化24】

[式中、Arはフェニルなどを；Xは-O-または-S-を；Yは $CR^5R^{5'}$ -(R^5 はHを、 $R^{5'}$ は-Hなどを；Zは $-CH_2-$ または $-N-$ を；RはHまたは (C_{1-6}) アルキルを； R^1 および R^2 は独立して (C_{1-6}) アルキルなどを； R^3 はHなどを； R^4 は水素などを；mは0ないし2の整数を；qは0または1を；nは0ないし4の整数を；pは1ないし6の整数を；tは1ないし4の整数を示す]で表される化合物が記載されている。

4) EP533266には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

【化26】



[式中、 R^1 はハロゲンなどを； R^2 はハロゲンなどから選

ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニルを； R^3 は

【化27】



を； R^4 および R^5 は独立して水素、ハロゲンなどを； R^{11} は水素または C_{1-6} アルキルを示す]で表される化合物が記載されている。

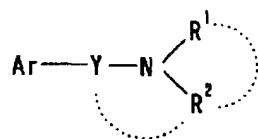
【0005】

【発明が解決しようとする課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式

【化28】

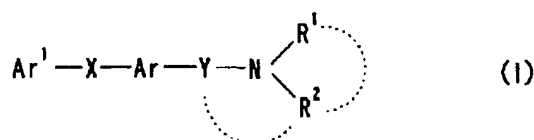


(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式： Ar^1-X (式中の記号は前記と同意義を示す)で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は、

1) 式

【化29】



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； Y は結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； Ar は4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は Ar とともにスピロ環を形成するか、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤；

2) Y が主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、 R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 が隣

接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、 R^2 が Ar とともにスピロ環を形成していてもよい前記1)記載の剤；

3) Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである前記2)記載の剤；

4) Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である前記1)記載の剤；

5) Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が2または3個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記1)記載の剤；

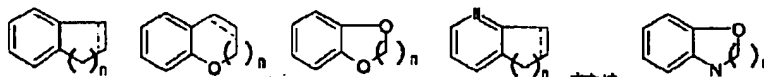
6) Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と5ないし10員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記1)記載の剤；

7) Ar^1 が、ハロゲン原子；ニトロ； C_{1-3} アルキレンジオキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ；ヒドロキシ；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルオキシ；アミノ；モノ- C_{1-6} アルキルアミノ；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルバモイル；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド； N -(置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル)- $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルアミノカルボニルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルスルホニルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニルオキシ；オキソ；カルボキシ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル；芳香族複素環- C_{1-6} アルコキシ；およびシアノから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェニル、ピフェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-フリル、フェニル-イソオキサゾリル、ジフェニル-オキサゾリル、ピリジル-フェニ

ル、フェニルピリジニル、ベンゾフラニルフェニル、フリルフェニル、テルフェニル、チエニルフェニル、インドリル、ナフチルオキサジアゾリル、ベンゾフラニルオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、フルオレニル、ピリジルピロリルまたはチオキサンテニルである前記1)記載の剤；

8) Ar^1 が、オキソ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、ヒドロキシ、 C_{7-19} アラルキルオキシカルボニルおよび C_{7-19} アラルキルから選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジルまたはテトラヒドロピリジルである前記1)記載の剤；

9) XおよびYで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$



【式中、 $-----$ は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す】で示される環である前記1)記載の剤；

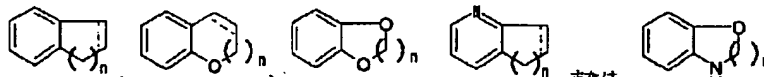
13) R^1 および R^2 が水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルであるか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに3ないし8員含窒素複素環を形成する前記1)記載の剤；

14)メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

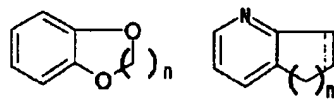
15)肥満症の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

16)摂食抑制剤である前記1)記載の剤；

17)メラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、



【式中、 $-----$ は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す】で示される環を； X' は $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CONR^{8c}-$ または $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1



(式中の記号は前記と同意義を示す)で示される環であり； X' が $-CONH-$ 、かつ Ar' がベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンズオキサゾールまたはテトラヒドロベンズオキサゼピンのいずれかであるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよいピフェニルでない】で表される化合物 (ただし、 $N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチ$

$2-$ 、 $-NR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル) および置換されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である前記1)記載の剤；

10) Xが $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CONR^{8c}-$ または $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)である前記1)記載の剤；

11) Yがハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基である前記1)記載の剤；

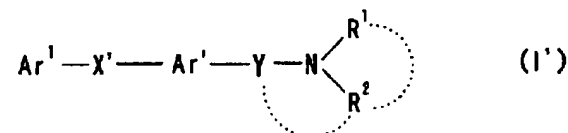
12) Arが式

【化30】

または
高血圧治療剤および動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬；

18) 式

【化31】

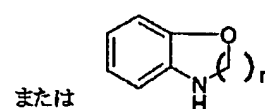


【式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； Ar' はそれぞれ置換基を有していてもよい式

【化32】

と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、 X' が $-SO_2NH-$ であるとき、 Ar' は、それぞれ置換基を有していてもよい

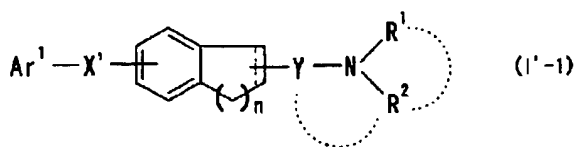
【化33】



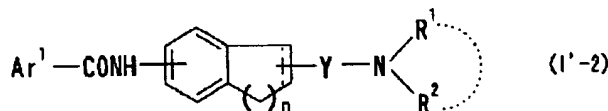
または
ル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)またはその塩；

19) 式

【化34】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有しているもよい環状基を； $—$
 $—$ は単結合または二重結合を； n は1ないし4の
 整数を； X' は $—CONR^{8c}—$ 、 $—NR^{8c}CO—$ または
 $—CH=CH—CONR^{8c}—$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6}
 アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6の
 スペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子
 または置換基を有しているもよい炭化水素基を示すか、
 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有してい
 てもよい含窒素複素環を形成しているもよく、 R^2 は隣接す

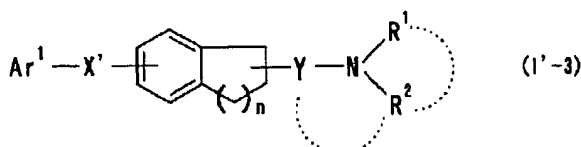


〔式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子ま
 たは置換基を有しているもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と
 R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有しているも
 よい含窒素複素環を形成しているもよい。その他の記号は
 前記19)と同意義を示す。〕で表される前記19)記
 載の化合物；

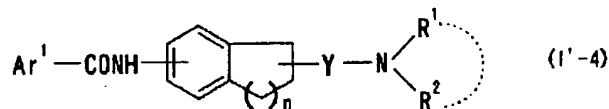
21) Ar^1 が置換基を有しているもよい芳香族基であ
 り、 R^1 および R^2 で示される置換基を有しているもよい炭
 化水素基が置換基を有しているもよい C_{1-6} アルキルであ
 る前記20)記載の化合物；

22) 式

【化37】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有しているもよい環状基を； n
 は1ないし4の整数を； X' は $—CONR^{8c}—$ 、 $—NR^{8c}$
 $CO—$ または $—CH=CH—CONR^{8c}—$ (R^{8c} は

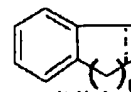


〔式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子ま
 たは置換基を有しているもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と
 R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有しているも
 よい含窒素複素環を形成しているもよい。その他の記号は
 前記22)と同意義を示す。〕で表される前記22)記
 載の化合物；

24) Ar^1 が置換基を有しているもよい芳香族基であ
 り、 R^1 および R^2 で示される置換基を有しているもよい炭

る窒素原子および Y とともに置換基を有しているもよい
 含窒素複素環を形成しているもよい。また、式

【化35】



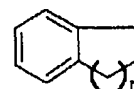
(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される環は、
 さらに置換基を有しているもよい]で表される化合物
 (ただし、 $N—[2—(N,N—ジメチルアミノ)メチル—6—テトラリニル]—4—ビフェニルカルボキサ$
 $ミドを除く)$ またはその塩；

20) 式

【化36】

水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖
 の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一
 または異なって水素原子または置換基を有しているも
 よい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子と
 もに置換基を有しているもよい含窒素複素環を形成して
 いてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置
 換基を有しているもよい含窒素複素環を形成しているも
 よい。また、式

【化38】



(n は前記と同意義を示す)で表される環は、さらに置
 換基を有しているもよい]で表される化合物(ただし、
 $N—[2—(N,N—ジメチルアミノ)メチル—6—テ$
 $トラリニル]—4—ビフェニルカルボキサミドを除$
 $く)$ またはその塩；

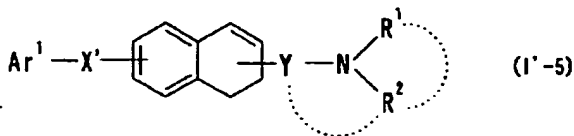
23) 式

【化39】

化水素基が置換基を有しているもよい C_{1-6} アルキルであ
 る前記23)記載の化合物；

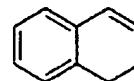
25) 式

【化40】



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{Bc}}\text{CO}-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ (R^{Bc} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

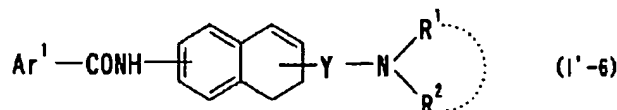
窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式
【化41】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物またはその塩；

26) 式

【化42】

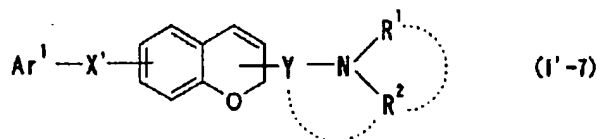


[式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は前記25)と同意義を示す。]で表される前記25)記載の化合物；

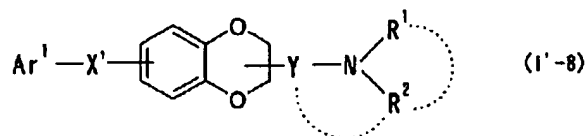
27) Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである前記26)記載の化合物；

28) 式

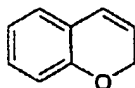
【化43】



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{Bc}}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Bc}}-$ (R^{Bc} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式
【化44】



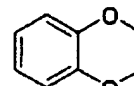
[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{Bc}}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{Bc}}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Bc}}-$ (R^{Bc} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式
【化46】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。ただし、 X' が $-\text{CONH}-$ であるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよいビフェニルでない]で表される化合物またはその塩；

29) 式

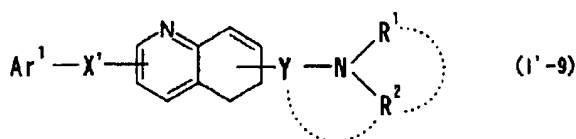
【化45】



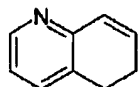
で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物またはその塩；

30) 式

【化47】



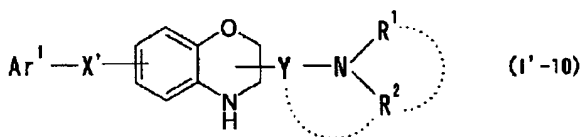
〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CO-NR^{8c}-$ または $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式【化48】



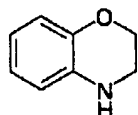
で表される環は、さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物またはその塩；

31) 式

【化49】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CO-NR^{8c}-$ または $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式【化50】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。ただし、 X' が $-CONH-$ であるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよいピフェニルでない〕で表される化合物またはその塩；

32) 前記18)、19)、22)、25)、26)、28)、29)、30)または31)のいずれか1に記載の化合物を含有してなる医薬組成物；

33) 前記18)、19)、22)、25)、26)、28)、29)、30)または31)のいずれか1に記載の化合物のプロドラッグ；

34) $N-[2-(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル-6\text{-テトラニル}]-[4'\text{-メトキシピフェニル-4-イル}]$ カルボキサミド； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-(1\text{-ピペリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $(+)\text{-}4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $(-)\text{-}4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[3-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-2H\text{-クロメン-7-イル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2H\text{-クロメン-7-イル}]-4'\text{-フルオロ}[1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4\text{-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $6-(4\text{-メトキシフェニル})-N-[5\text{-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]$ ニコチンアミド； $4'\text{-クロロ-}N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6\text{-ジヒドロ-3-キノリニル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4-(4\text{-クロロフェニル})-N-[6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-3,6\text{-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド}$ ； $N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-4-(4\text{-フルオロフェニル})-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ ； $4-(4\text{-メトキシフェニル})-N-[6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-5\text{-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-[2-(1\text{-ピロリジニル})エチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[6-[2-(1\text{-ピロリジニル})エチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4\text{-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$ ； $4-(4\text{-メトキシフェニル})-N-[5\text{-メチル-6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ ； $4-(4\text{-クロロフェニル})-N-[6-[(4\text{-メチル-1-ピペラジニル})メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H\text{-インデン-6-イル}][1,1'\text{-ピフェニル}]-4\text{-カルボキサミド}$

ド；4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド；4'-フルオロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド；4'-クロロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド；または4-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジニルカルボキシアミド；である前記18)記載の化合物；などに関する。

【0008】Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。ここで、「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5または6員芳香族複素環が挙げられる。

【0009】「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

【0010】「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または3-チエニル、2-,3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-,4-または5-チアゾリル、2-,4-または5-オキサゾリル、1-3-または4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-,4-または5-ピリミジニル、1-,2-または3-ピロリル、1-,2-または4-イミダゾリル、3-または4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

【0011】「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

【0012】該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサンテンなどが挙げられる。

【0013】「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル；2-ナフチル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフランニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリル；1-,2-,3-または4-フルオレニル；チオキサンテニルなどが挙げられる。

【0014】「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結して、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレンなど)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフランおよびピロールから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

【0015】「環集合芳香族基」の具体例としては、2-,3-または4-ビフェニリル；3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンゾフランニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンズオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(3-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-

－イル；3－(2－インドリル)－1,2,4－オキサジアゾール－5－イル；4－フェニルチアゾール－2－イル；4－(2－ベンゾフラニル)チアゾール－2－イル；4－フェニル－1,3－オキサゾール－5－イル；5－フェニル－イソチアゾール－4－イル；5－フェニルオキサゾール－2－イル；4－(2－チエニル)フェニル；4－(3－チエニル)フェニル；3－(3－ピリジル)フェニル；4－(3－ピリジル)フェニル；6－フェニル－3－ピリジル；5－フェニル－1,3,4－オキサジアゾール－2－イル；4－(2－ナフチル)フェニル；4－(2－ベンゾフラニル)フェニル；4,4’－テルフェニル；5－フェニル－2－ピリジル；2－フェニル－5－ピリミジニル；4－(4－ピリジル)フェニル；2－フェニル－1,3－オキサゾール－5－イル；2,4－ジフェニル－1,3－オキサゾール－5－イル；3－フェニル－イソオキサゾール－5－イル；5－フェニル－2－フリル；4－(2－フリル)フェニル；3－(4－ピリジル)ピロリルなどが挙げられる。

【0016】前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基（好ましくはフェニルなど）」、「炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が2または3個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは2－,3－または4－ビフェニル；4,4’－テルフェニルなど）」および「炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と5ないし10員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは6－フェニル－3－ピリジル、5－フェニル－2－ピリジルなど）」が好ましい。

【0017】「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。 C_{3-8} シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。前記した「非芳香族環状炭化水素基」のなかでも、 C_{3-8} シクロアルキルが好ましく、とりわけシクロヘキシルが好ましい。

【0018】「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。該「単環式非芳香族複素環基」としては、単環式非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式非芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1～3個)を含む5ないし8員の単環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダ

ゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサメチレンイミンなどが挙げられる。「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1～4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンズイソチアゾール、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロβ-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテンなどが挙げられる。前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジニル；ピペラジニル；ピロリジニル；ジヒドロピリジル；テトラヒドロピリジルなど）」が好ましい。

【0019】 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ- C_{1-6} アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル、アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルな

ど)、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、芳香族複素環-C₁₋₆アルコキシなどが挙げられる。Ar¹で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0020】また、Ar¹で示される「環状基」が非芳香族環状炭化水素基あるいは非芳香族複素環基である場合、該「環状基」は、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などを置換基として有していてもよい。ここで、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」としては、後述の「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示するものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0021】前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。前記「ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル」、「カルボキシ-C₁₋₆アルキル」および「C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル」において、C₁₋₆アルキルとしては、前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」におけるC₁₋₆ア

ルキルが挙げられる。また、「C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル」におけるC₁₋₆アルコキシとしては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなどが挙げられる。

【0022】前記「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

【0023】前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0024】前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【0025】前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラールキル」における「C₇₋₁₉アラールキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

【0026】前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラールキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆

アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0027】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0028】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} ア

ルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

【0029】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

【0030】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

【0031】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキルオキシ」における「 C_{7-19} アラールキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

【0032】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「 C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキルオキシ」、「置換基を有していてもよい

C₆₋₁₄アリールーカルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0033】前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジルなど）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0034】ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0035】「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」における「C₆₋₁₄アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0036】「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニル」における「C₆₋₁₄アリールーカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。該「置換基を有してい

てもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0037】「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-, 3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-, 4-または5-チアゾリル；2-, 4-または5-オキサゾリル；1-, 3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-, 4-または5-ピリミジニル；1-, 2-または3-ピロリル；1-, 2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル；1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル；1-, 2-, 4-または5-イソインドリル；1-, 5-または6-フタラジニル；2-, 3-または5-キノキサリニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル；2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル；1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【0038】該「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₃アルケレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリールオキシ-C₁₋₆アルキル（例、フェノキシメチルなど）、C₁₋₆アルキルーC₆₋₁₄アリールーC₂₋₆アルケニル（例、メチルフェニルエチニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ、アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル（例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど）、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル（例、メチルアミノメチル、

エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0039】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」に関し、「5ないし7員飽和環状アミノ」として例示したものが用いられる。

【0040】前記「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^3$ 、 $-CO-OR^3$ 、 $-CO-NR^3R^4$ 、 $-CS-NR^3R^4$ 、 $-SO_2-R^{3a}$ 、 $-SO-R^{3a}$ 、 $-PO(-OR^3)-OR^4$ または $-PO_2-R^{3a}$ [式中、 R^3 は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基； R^{3a} は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基； R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示し； R^3 と R^4 とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表されるアシルなどが挙げられる。

【0041】 R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

- a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
- b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；
- c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；
- d) C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シク

ロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 C_{3-6} シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい；

e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル；

f) C_{7-19} アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。「炭化水素基」は、好ましくは C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-19} アラルキルなどである。

【0042】「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルケレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチ

ルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0043】ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0044】前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル」における「C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0045】「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル」における「C₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

【0046】前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイ

ル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニル」における「C₆₋₁₄アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【0047】前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ」における「C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ」における「C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

【0048】前記した「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0049】R³またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i)芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フェノキサチン、インド

ール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

【0050】「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、2-または3-ピロリン、ピロリジン、2-または3-イミダゾリン、2-オキサゾリン、オキサゾリジン、2-または3-ピラゾリン、ピラゾリジン、2-チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

【0051】該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-, 3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-, 4-または5-チアゾリル；2-, 4-または5-オキサゾリル；1-3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-, 4-または5-ピリミジニル；1-, 2-または3-ピロリル；1-, 2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル；1-, 2-, 4-または5-イソインドリル；1-, 5-または6-フタラジニル；2-, 3-または5-キノキサリニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾチエニル；2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル；1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基；例えば、1-, 2-または3-ピロリジニル；1-, 2-4-または5-イミダゾリジニル；2-または4-イミダゾリニル；2-, 3-または4-ピラゾリジニル；ピペリジノ；2-, 3-または4-ピペリジル；1-または2-ピペラジニル；モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【0052】該「置換基を有しているもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有しているもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異な

っていてもよい。

【0053】 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0054】 R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有しているもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。該「置換基を有しているもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有しているもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0055】該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有しているもよい C_{6-14} アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有しているもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、置換基を有しているもよい C_{7-19} アラールキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、置換基を有しているもよい5ないし6員複素環カルボニル(例、ニコチノイルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有しているもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)、置換基を有しているもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニルなど)、置換基を有しているもよい C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニルなど)などである。

【0056】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されてい

もよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0057】「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリーロキシールカルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシールカルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0058】前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6a}$ 、 $-NR^5-SO_2R^{6a}$ 、 $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-PO(-OR^5)-OR^6$ または $-PO_2-R^6$ [式中、 R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル； R^6 は前記 R^3 と同意義； R^{6a} は前記 R^{3a} と同意義； R^{6b} は R^4 と同意義を示す]で表されるアシルアミノなどが挙げられる。 R^5 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが挙げられる。

【0059】該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボキサミド（例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど）、N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ（例、N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルーカルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド（例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシールカルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ（例、フェニルアミノカルボニルアミノなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルス

ルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（例、4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）などである。ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボキサミド」、「N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルーカルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0060】前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ 、 $-O-CONHR^7$ 、 $-PO(OH)-OR^7$ または $-PO_2-R^7$ [式中、 R^7 は前記 R^3 と同意義を示す]で表されるアシルオキシなどが挙げられる。該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシールカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど）、ニコチノイルオキシなどである。

【0061】なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0062】 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有して

いてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」としては、例えば4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「芳香族複素環-C₁₋₆アルコキシ」に関し、「芳香族複素環」としては、前記R³として例示したものが挙げられる。また、「C₁₋₆アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなどが挙げられる。

【0063】Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）；ニトロ；C₁₋₃アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）；ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル（好ましくは、ヒドロキシメチルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル（好ましくは、シクロヘキシルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）；ヒドロキシ；置換基（好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ等から選ばれる1ないし3個）を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシ、4-メトキシフェニルオキシなど）；アミノ；モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノなど）；ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、ジメチルアミノなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のオキシ）を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキサ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど）；置換基を有していてもよい5ない

し7員非芳香族複素環基（好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど）；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど）；C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル-カルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）；N-（置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル）-N-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ（好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ（好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど）；オキシ；カルボキシ-C₁₋₆アルキル（好ましくは、カルボキシエチルなど）；C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル（好ましくは、メトキシカルボニルメチルなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子）を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル（好ましくはベンジル、2,4-ジクロロベンジルなど）；芳香族複素環-C₁₋₆アルコキシ（好ましくは2-キノリルメトキシなど）；シアノなどである。Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、置換基（好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていても

よい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ等から選ばれる1ないし3個)を有していてもよい C_{6-14} アリール(好ましくはフェニル、4-フルオロフェニル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル)、ヒドロキシ、 C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル(好ましくはベンジルオキシカルボニル)、 C_{7-19} アラルキル(好ましくはベンジル)なども好適な置換基として用いられる。

【0064】 Ar^1 は、好ましくは、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)；ニトロ； C_{1-3} アルキレンジオキシ(好ましくはメチレンジオキシなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル(好ましくは、ヒドロキシメチルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル(好ましくは、シクロヘキシルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ(好ましくは、メチルチオなど)；ヒドロキシ；置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ等から選ばれる1ないし3個)を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ(好ましくはフェニルオキシ、4-メトキシフェニルオキシなど)；アミノ；モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくは、メチルアミノなど)；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくは、ジメチルアミノなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のオキシ)を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ(好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど)；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基(好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど)；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル

(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど)；N-(置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル)-N- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど)；オキシ；カルボキシ- C_{1-6} アルキル(好ましくは、カルボキシエチルなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル(好ましくは、メトキシカルボニルメチルなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子)を有していてもよい C_{7-19} アラルキル(好ましくはベンジル、2,4-ジクロロベンジルなど)；芳香族複素環- C_{1-6} アルコキシ(好ましくは2-キノリルメトキシなど)；シアノなどから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個(好ましくは1または2個)有していてもよいフェニル、ビフェニル(好ましくは4-ビフェニル、2-ビフェニル)、フェニル-ピリジル(好ましくは6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル)、フェニル-フリル(好ましくは5-フェニル-2-フリル)、フェニル-イソオキサゾリル(好ましくは3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル)、ジフェニル-オキサゾリル(好ましくは2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾール-5-イル)、ピリジル-フェニル(好ましくは4-(4-ピリジル)フェニル、4-(3-ピリジル)フェニル)、フェニル-ピリミジニル(好ましくは2-フェニル-5-ピリミジニル)、ベンゾフラニル-フェニル(好ましくは4-(2-ベンゾフラニル)フェニル)、フリル-フェニル(好ましくは4-(2-フリル)フェニル)、テルフェニル(好ま

しくは4,4'-テルフェニル)、チエニルフェニル(好ましくは4-(2-チエニル)フェニル)、インドリル(好ましくは2-インドリル、3-インドリル)、ナフチル-オキサジアゾリル(好ましくは3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)、ベンゾフラニル-オキサジアゾリル(好ましくは3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)、ベンゾチエニル(好ましくは2-ベンゾチエニル)、ベンゾフラニル(好ましくは2-ベンゾフラニル)、フルオレニル(好ましくは2-フルオレニル)、ピリジルーピロリル(好ましくは3-(4-ピリジル)ピロリル)、チオキサンテニルである。また、Ar¹の好適な例としては、オキソ、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ等から選ばれる1ないし3個)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール(好ましくはフェニル、4-フルオロフェニル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル)、ヒドロキシ、C₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル(好ましくはベンジルオキシカルボニル)、C₇₋₁₉アラルキル(好ましくはベンジル)から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジニル(好ましくはピペリジノ)、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジルなども挙げられる。

【0065】Ar¹は、さらに好ましくは、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)；置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ等から選ばれる1ないし3個)を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ(好ましくはフェニルオキシなど)；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていても

よいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど)；芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど)；N-(置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆アルキルアミノ(好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど)；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-スルホニルアミノ(好ましくは4-メトキシフェニル-スルホニルアミノなど)；および置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ(好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど)から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいフェニル、ピフェニル(好ましくは4-ピフェニル)、フェニルーピリジル(好ましくは6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル)である。また、Ar¹のさらに好適な例としては、オキソ、置換基[好ましくはハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)]を有していてもよいC₆₋₁₄アリール(好ましくはフェニル)から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニルなども挙げられる。

【0066】XおよびYで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし6個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1,2-シクロペンチレンの原子数を2個、1,3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR^B- (R^Bは水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-スルホニル)、置換されていてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基、および2価のC₆₋₈単環式非芳香族炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基などが挙げられる。

【0067】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0068】「置換されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」における「2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」としては、例えば、

(1) C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など)；

(2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など)などが挙げられる。該「2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」は、置換可能な位置に、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシなど)などが挙げられる。

【0069】該「2価の C_{5-8} 単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えば C_{5-8} シクロアルカン、 C_{5-8} シクロアルケンから任意の2個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。具体例としては、例えば1, 2-シクロペンチレン；1, 3-シクロペンチレン；1, 2-シクロヘキシレン；1, 3-シクロヘキシレン；1, 4-シクロヘキシレン；1, 2-シクロヘプチレン；1, 3-シクロヘプチレン；1, 4-シクロヘプチレン；3-シクロヘキセン-1, 4-イレン；3-シクロヘキセン-1, 2-イレン；2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イレンなどが挙げられる。なかでも C_{5-8} シクロアルキレンが好ましい。

【0070】XおよびYで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ (R^8 は前記と同意義)、およびハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である。

【0071】該「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好適な例としては、

(1) C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、

$-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など)；

(2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など)；

(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$ ；

(5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ ；

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^{8b}(CH_2)_{w6}-$ ；

(7) $-(CH_2)_{w7}CONR^8-(CH_2)_{w8}-CONR^{8b}-(CH_2)_{w9}-$ ； $-CH=CH-CONR^8-$ ； $-CH=CH-SO_2NR^8-$ ；

(R^8 は前記と同意義を； R^{8b} は R^8 と同意義を； $w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし5を； $w3$ および $w4$ は0ないし4の整数を、かつ $w3+w4$ が0ないし4を； $w5$ および $w6$ は0ないし3の整数を、かつ $w5+w6$ が0ないし3を； $w7$ 、 $w8$ および $w9$ は0ないし2の整数を、かつ $w7+w8+w9$ が0ないし2を示す)などが挙げられる。

【0072】Xで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくは $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$

(記号は前記と同意義を示す)、 $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CONR^{8c}-$ 、 $-SO_2NR^{8c}-$

(R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)であり、さらに好ましくは $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CONR^{8c}-$ 、 $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は前記と同意義を示す)であり、特に好ましくは $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ などである。Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくはハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基、 $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$

(記号は前記と同意義を示す)であり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ など)、 $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$

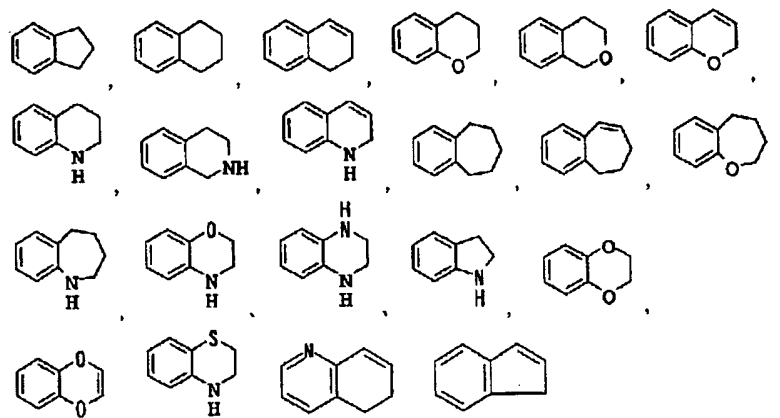
(記号は前記と同意義を示す)、特に好ましくは C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ など)などである。

【0073】Arで示される「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「置換基」および「単環式芳香環」としては、前記Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」および「環状基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異な

ついてもよい。

【0074】該置換基は、好ましくはホルミル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルなどである。ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0075】「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「4ないし8員非芳香環」としては、 C_{4-8} 単環式非芳香族炭化水素環、4ないし8員単環式非芳香族複素環などが挙げられる。該「 C_{4-8} 単環式非芳香族炭化水素環」としては、例えば C_{4-8} シクロアルカン、 C_{4-8} シクロアルケンなどが挙げられる。具体例としては、例えばシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどが挙げられる。なかで



などが挙げられる。

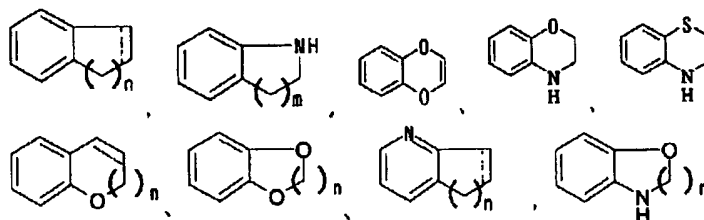
【0077】Arは、好ましくは、ベンゼン、ピリジン、

も、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどが好ましい。該「4ないし8員単環式非芳香族複素環」としては、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、2-または3-ピラゾリン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼピン、アゾカン、オキサン、オキシシ、オキセパン、オキサゾリジン、2-オキサゾリン、チアゾリジン、2-チアゾリン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。前記「4ないし8員非芳香環」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、シアノ、ヒドロキシなどが挙げられる。

【0076】Arに関し、「4ないし8員非芳香環と縮合し、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」の具体例としては、例えば

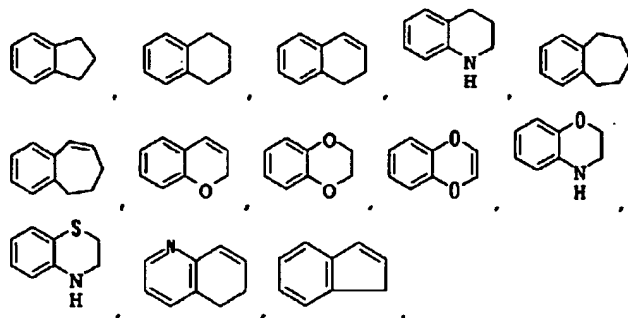
【化51】

または式
【化52】



【式中、----- は単結合または二重結合を；mおよびnはそれぞれ1ないし4の整数を示す】で表される環である。Arは、さらに好ましくは、ベンゼン、ピリジ

ン、
【化53】



などである。

【0078】 R^1 および R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記 R^3 として例示したものが用いられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」である。ここで、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。また、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C

$_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0079】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香族基」としては、前記 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」において例示した「置換基」および「芳香族基」が用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

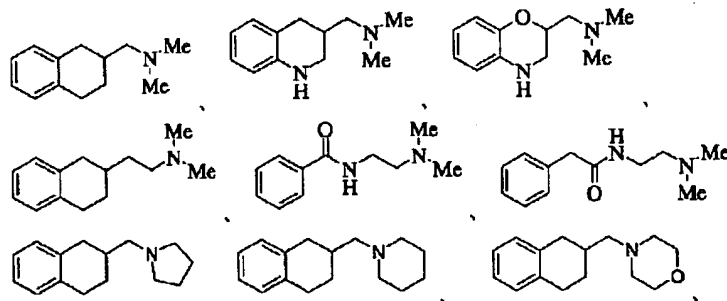
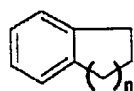
【0080】 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、4,5-ジヒドロイミダゾールおよびこれらの不飽

和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。該「置換基」を有していてもよい含窒素複素環における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

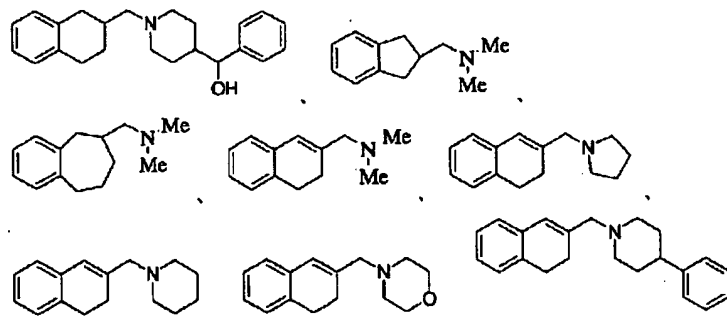
【0081】 R^1 および R^2 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキルであり、さらに好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどである。また、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イルなどを形成する場合も好ましい。また、 R^1 および R^2 の少なくとも一方が、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示す場合が好ましく、特に、 R^1 および R^2 が共に置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示す場合が好適である。

【0082】 R^2 は、Arとともにスピロ環を形成していてもよい。例えばArが式

【化54】



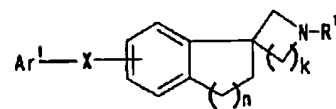
【化57】



【化58】

(式中、 n は1ないし4の整数を示す)で表される環であり、 Y がメチレンである場合、 R^2 はArとともにスピロ環を形成することができ、該スピロ環としては、例えば

【化55】

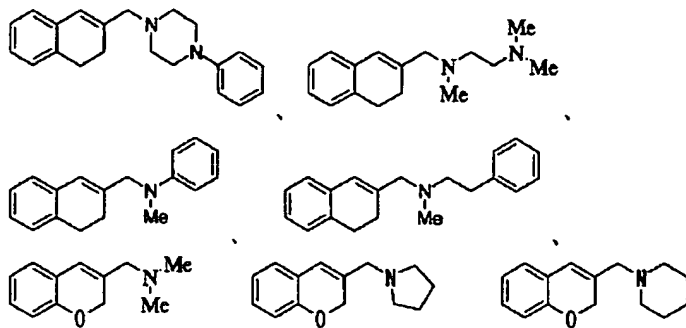


(式中、 k (Ar環とNとを $-(CH_2)_k-$ で連結する)は1ないし4の整数を、その他の記号は前記と同意義を示す)などが挙げられる。

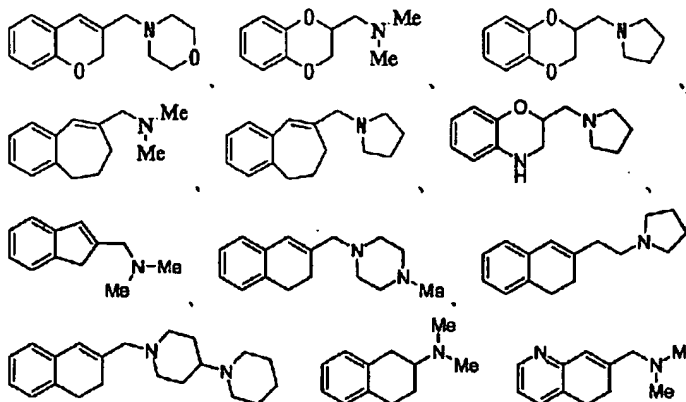
【0083】 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ここで、「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」として例示したものが挙げられる。

【0084】式(1)において、部分構造式： $Ar-Y-N(R^1)R^2$ (式中の記号は前記と同意義を示す)の好適な例としては、例えば

【化56】



【化59】

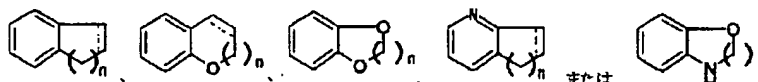


などが挙げられる。

【0085】式(I)で表される化合物のうち、Arが

それぞれ置換基を有していてもよい式

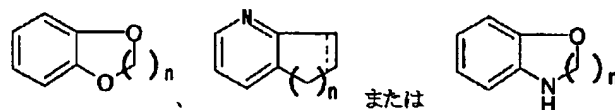
【化60】



[式中、-----は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す]で示される環；Xが $-\text{CONR}^{\text{Bc}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Bc}}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{Bc}}$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Bc}}$ (R^{Bc} は水素原子または C_{1-6} アルキル

を示す)；Yが主鎖の原子数1ないし6のスペーサー；[ただし、Xが $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であるとき、Arは、それぞれ置換基を有していてもよい

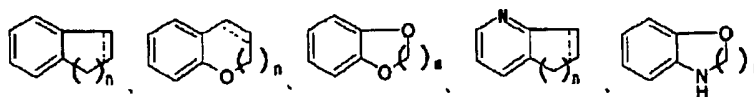
【化61】



(式中の記号は前記と同意義を示す)で示される環であり；Xが $-\text{CONH}-$ 、かつArがベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンズオキサゾールまたはテトラヒドロベンズオキサゼピンのいずれかであるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよいビフェニルでない]である化合物(ただし、 $\text{N}-[2-(\text{N}, \text{N}-\text{ジメチルアミノ})\text{メチル}-6-\text{テトラリニル}]-4-\text{ビフェニルカルボキサミド}$ を除く)、すなわち、式(I')で表される化合物(ただし、 $\text{N}-[2-(\text{N}, \text{N}-\text{ジメチルアミノ})\text{メチル}-6-\text{テトラリニル}]-4-\text{ビフェニルカルボキサミド}$ を

除く)は、新規化合物である。また、式(I')で表される化合物の好適な例としては、式(I'-1)、(I'-2)、(I'-3)、(I'-4)、(I'-5)、(I'-6)、(I'-7)、(I'-8)、(I'-9)または(I'-10)で表される化合物などが挙げられる。前記式(I')、(I'-1)、(I'-2)、(I'-3)、(I'-4)、(I'-5)、(I'-6)、(I'-7)、(I'-8)、(I'-9)および(I'-10)において、式

【化62】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕等で示される環は、置換可能な位置に、さらに1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、前記Arにおいて例示した「置換基」が挙げられる。なかでも、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、シアノ、ヒドロキシなどが好ましい。

【0086】化合物（I）または（I'）の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、3-クロロ安息香酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物（I）または（I'）は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物（I）または（I'）は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【0087】化合物（I）および（I'）（以下、本発明化合物と略記することがある）は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよいさらに、本発明化合物は、同位元素（例、 3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など）で標識されていてもよい。

【0088】本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0089】光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

【0090】2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM（トソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジエールサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理

により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(-)-メントキシ酢酸等)などを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0091】化合物(I')のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I')に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I')に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I')に変化する化合物をいう。化合物(I')のプロドラッグとしては、化合物(I')のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物〔例、化合物(I')のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など〕；化合物(I')の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物〔例、化合物(I')の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など〕；化合物(I')のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物〔例、化合物(I')のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキ

ソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など〕などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I')から製造することができる。また、化合物(I')のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I')に変化するものであってもよい。

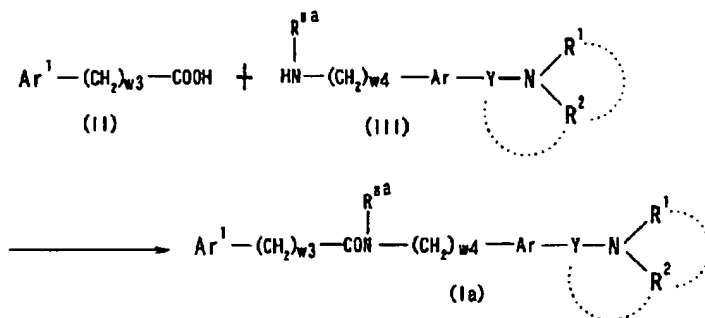
【0092】本発明化合物は、自体公知の方法、例えばW09838156、W09532967、EP-A533266などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造することができる。例えば、本発明化合物は、以下に詳述する〔製造法1〕ないし〔製造法6〕、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。なお、原料化合物として用いられる化合物(II)ないし(XI)は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した化合物(I)または(I')の塩として例示したものが用いられる。

【0093】下記の〔製造法1〕ないし〔製造法6〕において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformations)VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

【0094】〔製造法1〕式(I)においてXが $-(CH_2)_{w3}CONR^{aa}(CH_2)_{w4}-$ である化合物(Ia)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)

【化63】



〔式中、 R^{aa} は水素原子またはハロゲン化されていても

よい C_{1-6} アルキルを；その他の記号は前記と同意義を示

す]

該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

【0095】i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III)、1ないし5当量の化合物(II)、および1ないし2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし1.5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし5当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DC C)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。なかでもWSCが好ましい。「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはDMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0096】「塩基」としては、例えば

- 1) 例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなど)などの強塩基;
- 2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基;および
- 3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エン)、DBN(1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン)などのアミン類;例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ピリジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。反応温度は、通常室

温(0ないし30℃、以下同様)である。反応時間は、例えば10ないし24時間である。

【0097】ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、 C_{1-6} アルキル-カルボン酸、 C_{6-10} アリール-カルボン酸または C_{1-6} アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは*N*-ヒドロキスクシニミドとのエステルなど)などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個である。該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、*p*-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

【0098】「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。反応温度は、通常-20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【0099】化合物(III)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、6-アミノ-2-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)メチルテトラリンまたはその塩は、W09838156に記載の方法にしたがって製造することができる。また、6-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1*H*-インドール、6-アミノ-3, 4-ジヒドロ-4-(2-ジメチルアミノエチル)-2*H*-1, 4-ベンゾ

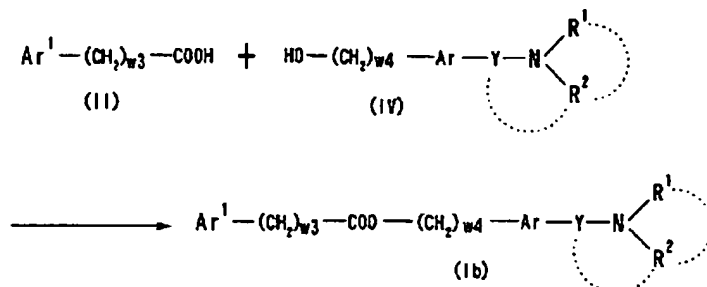
オキサジンなどは、W09532967に記載の方法にしたがって製造することができる。上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」は、式： $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w3}-\text{SO}_2\text{OH}$ （式中の記号は前記と同意義を示す）で表されるスルホン酸、または式： $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w3}-\text{SOOH}$ （式中の基号は前記と同意義を示す）で表されるスルフィン酸から、それぞれ対応するスルホンアミド誘導体またはスルフィン

アミド誘導体を製造する場合にも適応することができる。

【0100】〔製造法2〕式（I）においてXが $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ である化合物（Ib）は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

（エステル化反応）

【化64】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量（好ましくは1ないし3当量）の化合物(IV)とを、不活性溶媒中で反応させる。本反応は、通常、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に行われる。化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記と同様のものが用いられる。なかでも、酸ハライドが好ましい。

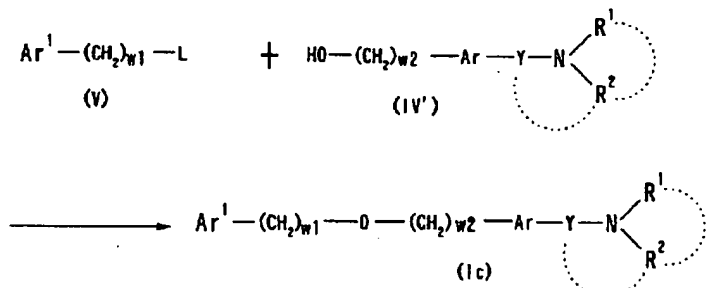
【0101】「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好まし

い。「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。反応温度は、通常 -20°C ないし 50°C 、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【0102】〔製造法3〕式（I）においてXが $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w2}-$ である化合物（Ic）は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。

（エーテル化反応）

【化65】



〔式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す〕

Lで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは

C_{1-6} アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフトレンスルホニルオキシ、2-ナフトレンスルホニルオキシなどが挙げられる。該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである。

【0103】化合物(IV')と約1ないし5当量（好ましくは1ないし2当量）の化合物(V)とを、塩基の共存

下、不活性溶媒中で反応させる。「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、通常化合物(V)に対して約1ないし5当量である。

【0104】「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。反応温度は約-20℃ないし100℃、好ましくは室温ないし80℃である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

【0105】上記製造法において、脱離基がヒドロキシである場合は、通常、光延反応を用いることができる。該光延反応では、化合物(V)と0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(IV')とを、0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水

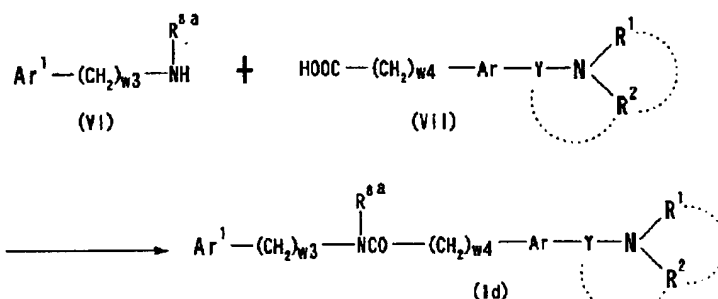
素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロホルムなどが好ましい。反応温度は、通常-20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【0106】化合物(IV')は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリノール、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-ヒドロキシテトラリン、6-ヒドロキシ-2-ピペリジノメチルテトラリン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-ヒドロキシテトラリン、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-7-ヒドロキシテトラリン、6-ヒドロキシ-2-(N-メチルアミノ)メチルテトラリンなどは、W09838156に記載された方法にしたがって製造することができる。

【0107】〔製造法4〕式(I)においてXが-(C_{H2})_{w3}NR^{8a}CO(CH₂)_{w4}-である化合物(I d)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)

【化66】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕

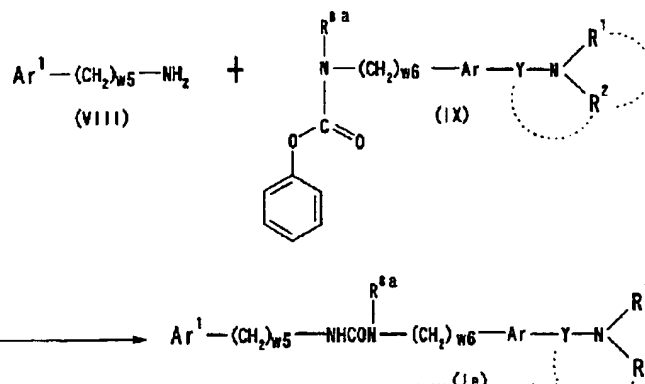
本製造法は、前記した製造法1に準じて行われる。

【0108】〔製造法5〕式(I)においてXが-(C_{H2})_{w5}NHCONR^{8a}(CH₂)_{w6}-である化合物(I e)は、例え

ば下記ウレア化反応によって製造される。

(ウレア化反応)

【化67】

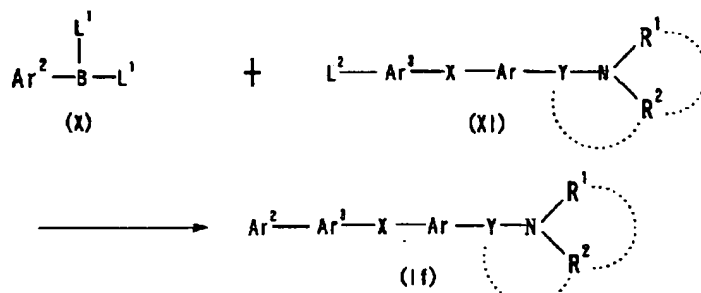


〔式中の記号は前記と同意義を示す〕

【0109】化合物(IX)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)化合物(VIII)とを、塩基の共存下、不活

性溶媒中で反応させる。「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリ

ウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。反応温度は、通常約-20℃ないし100℃、



【式中、Ar²およびAr³は、それぞれ置換基を有しているもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を；L¹はヒドロキシあるいはC₁₋₆アルキルを；L²はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを；その他の記号は前記と同意義を示す]

【0111】Ar²およびAr³で示される「置換基を有しているもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記Ar¹として例示したものが用いられる。とりわけ、Ar²およびAr³が、ともに置換基を有しているもよいフェニルであり、Ar²-Ar³が置換基を有しているもよいビフェニルである場合が好ましい。アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタケミカスカンジナビア(Acta. Chemica Scandinavica), 221-230頁、1993年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0112】化合物(X)と1ないし3当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(XI)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させる。該「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。「塩基」の使用量は、例えば化合物(XI)に対して、約1ないし10当量である。「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

(0)、酢酸パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などが挙げられる。該「遷移金属触媒」の使用量

好ましくは室温ないし80℃である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

【0110】【製造法6】式(I)においてAr¹が置換基を有しているもよい環集合芳香族基(Ar²-Ar³)である化合物(If)は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

(アリールカップリング反応)

【化68】

は、化合物(XI)に対して、約0.01ないし1当量、好ましくは約0.01ないし0.5当量である。反応温度は、室温ないし150℃、好ましくは約80℃ないし150℃である。反応時間は、例えば約1ないし48時間である。該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

【0113】前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

【0114】かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化

学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

【0115】前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0116】カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{7-11} アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0117】ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、 C_{7-10} アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アル

キル(例、メチル、エチル、n-プロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタールなど)などが用いられる。

【0118】上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0119】本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィなどによって単離精製することができる。また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

【0120】本発明化合物は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、記憶障害(memory disorder)、痴呆(dementia)、ホルモン障害(hormonal disorder)、性機能障害などが挙げられる。

【0121】本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症

(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【0122】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)または(I')を、そのままあるいは薬理的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【0123】ここで、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)などが挙げられる。

【0124】溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0125】等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D

ーソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0126】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【0127】本発明のMCH拮抗剤中の化合物(I)の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物(I')の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物(I)または(I')として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0128】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【0129】上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、ログリタゾン、ロシ

グリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702などが挙げられる。インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロロプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド（KAD-1229）、JTT-608などが挙げられる。

【0130】ピグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。 α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【0131】上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン（memantine）、ピマゲドリン（pimagadline；ALT-711）などが挙げられる。

【0132】上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」として

は、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミン、(S)-シブトラミン、SR-141716、N GD-95-1などが挙げられる。上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリブスタチンなどが挙げられる。

【0133】上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

【0134】上記「高脂血症治療薬（動脈硬化症治療薬）」としては、例えばHMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【0135】上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキンド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【0136】前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み

合わされていけばよい。このような投与形態としては、例えば、1) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物；併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0137】本発明は、さらに「メラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬」に関する。ここで、「メラニン凝集ホルモン拮抗剤」は、メラニン凝集ホルモン拮抗作用を有する化合物であれば特に限定されず、ペプチド型化合物および非ペプチド型化合物のいずれであってもよい。また、「糖尿病治療剤」、「高血圧治療剤」および「動脈硬化症治療剤」としては、前記併用薬剤として例示したものが挙げられる。これらの薬剤は、前記した「本発明のMCH拮抗剤と併用薬剤との組み合わせ」と同様にして用いることができる。該医薬は、各薬剤の単独使用に比べて、「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」等の優れた効果を奏する。

【0138】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。FABMS (pos) は、高速原子衝撃質量分析法 (Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry) における (+) 法で測定した質量スペクトルである。

【0139】本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)
IR : 赤外吸収スペクトル
Me : メチル
Et : エチル
HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
IPE : ジイソプロピルエーテル
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

【0140】本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA : デオキシリボ核酸
cDNA : 相補的デオキシリボ核酸
A : アデニン
T : チミン
G : グアニン
C : シトシン
RNA : リボ核酸
mRNA : メッセンジャーリボ核酸
dATP : デオキシアデノシン三リン酸
dTTP : デオキシチミジン三リン酸
dGTP : デオキシグアノシン三リン酸
dCTP : デオキシシチジン三リン酸
ATP : アデノシン三リン酸
EDTA : エチレンジアミン四酢酸
SDS : ドデシル硫酸ナトリウム
EIA : エンザイムイムノアッセイ
Gly : グリシン
Ala : アラニン
Val : バリン
Leu : ロイシン
Ile : イソロイシン

Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Cys	: システイン
Met	: メチオニン
Glu	: グルタミン酸
Asp	: アスパラギン酸
Lys	: リジン
Arg	: アルギニン
His	: ヒスチジン
Phe	: フェニルアラニン
Tyr	: チロシン
Trp	: トリプトファン
Pro	: プロリン
Asn	: アスパラギン
Gln	: グルタミン
pGlu	: ピログルタミン酸
Me	: メチル基
Et	: エチル基
Bu	: ブチル基
Ph	: フェニル基
TC	: チアゾリジン-4 (R) -カルボキ サミド基

【0141】また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos	: p-トルエンスルホニル
CHO	: ホルミル
Bzl	: ベンジル
Cl ₂ Bzl	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル
DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOBt	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボジイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0142】本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

【配列番号：1】ラットSLC-1をコードするcDNAのスク

リーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：2】ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：3】ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

【配列番号：4】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：5】ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

【配列番号：6】ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

【配列番号：7】ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

【配列番号：8】ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

【配列番号：9】ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

【配列番号：10】ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：11】ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：12】ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：13】ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

【配列番号：14】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：15】5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

【配列番号：16】ヒトSLC-1(S) 発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L) 発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ (riboprobe) を示す。

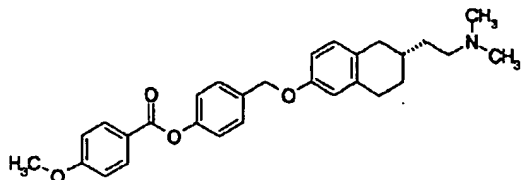
【0143】参考例1-6で得られた配列番号：9で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8は、平成11年2月1日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 (NIBH) に寄託番号FERM BP-6632として、平成11年1月21日から財団法人・発酵研究所 (IFO) に寄託番号IFO 16254として寄託されている。

【0144】

【実施例】参考例1

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-{4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ}テトラリン

【化69】



2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-メトキシベンゾエート(530 mg)、トリフェニルホスフィン(430 mg)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、0.95 g)を氷冷下滴下した。反応液を室温で2時間攪拌後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(320mg)を得た。

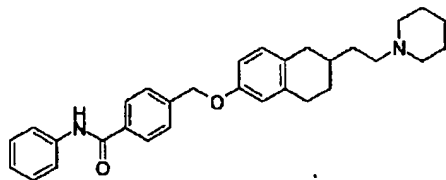
融点： 111-114℃.

$[\alpha]_D^{20} = +44.4^\circ$ (c = 0.502, メタノール).

【0145】参考例2

N-フェニル-4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]ベンズアミド

【化70】



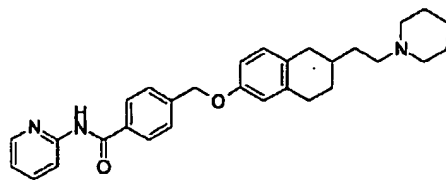
4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸(300mg)のTHF懸濁液(3 ml)にトリエチルアミン(0.11 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(92 mg)のTHF溶液(0.5 ml)を氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌後、氷冷下、アニリン(85 mg)のTHF溶液(0.5 ml)を滴下し、1時間攪拌した。更に、反応液を室温で24時間攪拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-メタノール-IPEより再結晶し、標題化合物(150 mg)を得た。

融点： 183-185℃.

【0146】参考例3

4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]-N-(2-ピリジニル)ベンズアミド

【化71】



4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシ

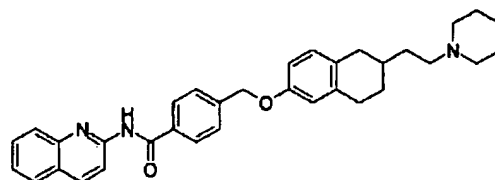
メチル]安息香酸(300mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0.11 ml)を加えた。得られる懸濁液に、塩化トリメチルアセチル(0.095 ml)を氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌後、2-アミノピリジン(110 mg)のTHF溶液(1.0 ml)を氷冷下滴下し、1時間攪拌した。さらに、反応液を室温で6時間、60℃で12時間攪拌し、6時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(30 mg)を得た。

融点： 139-143℃.

【0147】参考例4

4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]-N-(2-キノリニル)ベンズアミド

【化72】



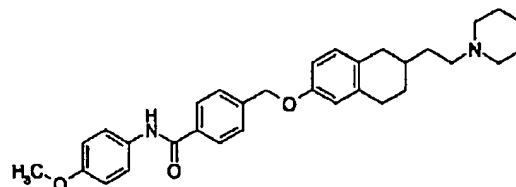
4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸(300mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0.22 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(0.095 ml)を氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌後、2-アミノキノリン(170 mg)のTHF溶液(1.0 ml)を氷冷下滴下し、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)を経て、標題化合物(45 mg)を得た。

融点： 135-138℃.

【0148】参考例5

N-(4-メトキシフェニル)-4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]ベンズアミド

【化73】



4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸(170mg)、4-メトキシアニリン(53 mg)、HOBt(70 mg)およびDMAP(60 mg)のDMF溶液(2ml)に、WSCD(0.11 ml)を室温に加え、12時間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液および水を加え、THFと酢酸エ

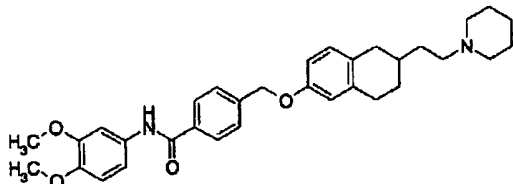
チルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(140 mg)を得た。

融点: 193-196°C

【0149】参考例6

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]ベンズアミド

【化74】

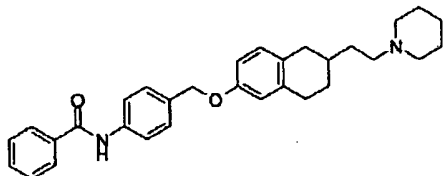


4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸(300mg)、3,4-ジメトキシアニリン(120 mg)、HOBt(120 mg)およびDMAP(100 mg)のDMF溶液(3 ml)の、WSCD(フリー体、0.2 ml)を室温に加え、12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、生じた結晶をろ取りし、結晶を水で洗浄後乾燥した。結晶をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(330 mg)を得た。融点: 178-180°C。

【0150】参考例7

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン

【化75】

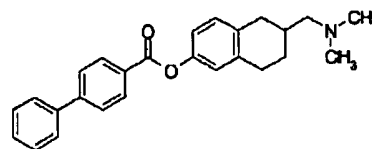


6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(500 mg)のDMF溶液(5 ml)に、水素化ナトリウム(60%油状、85 mg)を室温に加え、1時間撹拌した。反応液にN-[4-(プロモメチル)フェニル]ベンズアミド(670 mg)を室温に加え、1時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。融点: 176-179°C。

【0151】参考例8

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-テトラリニル 4-ビフェニルカルボキシレート

【化76】



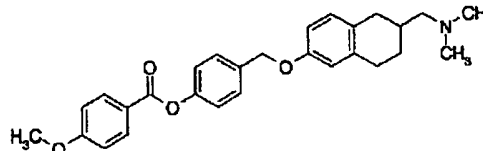
2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に、4-ビフェニルカルボン酸(580 mg)およびWSC(560 mg)を加え、室温で36時間撹拌した。反応液に飽和重曹水および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン~ヘキサン: 酢酸エチル= 10:1)で精製後、再結晶(ヘキサン)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

融点: 85-86°C。

【0152】参考例9

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化77】

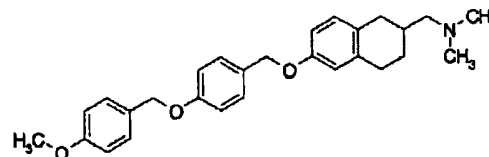


2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-メトキシベンゾエート(570 mg)、トリフェニルホスフィン(574 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、950 mg)を室温で滴下し、3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン~ヘキサン: 酢酸エチル= 6:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル~ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。融点: 119-121°C。

【0153】参考例10

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化78】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルアルコール(1.07 g)、トリフェニルホスフィン(1.15 g)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、1.91 g)を室温で滴下し12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン~ヘキサン: 酢酸エチル= 10:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル~ヘキサン)を経

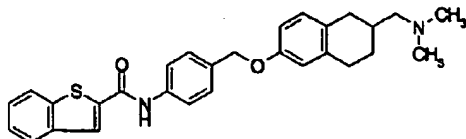
て、標題化合物(260 mg)を得た。

融点: 106-111℃。

【0154】参考例11

6-[4-[(1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニルアミノ]ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化79】

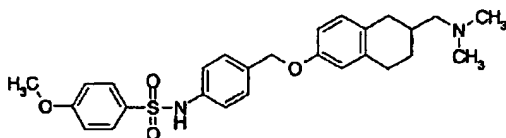


1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(230 mg)のTHF溶液(4 ml)にDMFを1滴加え、オキサリクロリド(0.23 ml)を氷冷下加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、6-[4-アミノベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に氷冷下滴下し、15分間攪拌した。更に、反応液を室温で15分間攪拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)で精製し、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(250 mg)を得た。融点: 165-169℃。

【0155】参考例12

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化80】

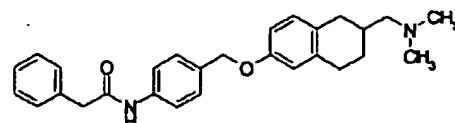


6-[4-アミノベンジル]オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化4-メトキシベンゼンスルホン(270 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間攪拌した。更に、反応液を室温で、15分間攪拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(260 mg)を得た。融点: 137-140℃。

【0156】参考例13

6-[4-(ベンジルカルボニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化81】



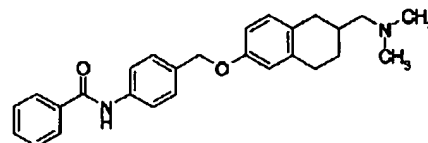
6-[4-アミノベンジル]オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化フェニルアセチル(200 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間攪拌した。更に、反応液を室温で、15分間攪拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン~ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製後、再結晶(酢酸エチル~ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。

融点: 130-135℃。

【0157】参考例14

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化82】



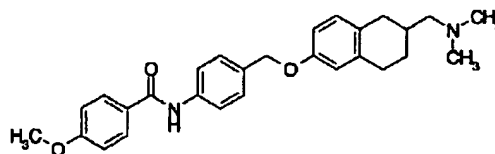
6-[4-アミノベンジル]オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化ベンゾイル(0.14 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(240 mg)を得た。

融点: 128-133℃。

【0158】参考例15

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化83】



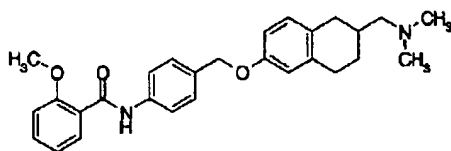
6-[4-アミノベンジル]オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化p-アニソイル(0.20 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

融点: 155-159°C.

【0159】参考例16

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化84】



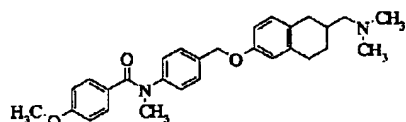
6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(200 mg)のピリジン溶液(4 ml)に、*o*-アニソイルクロリド(0.15 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

融点: 106-108°C.

【0160】参考例17

6-[4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化85】



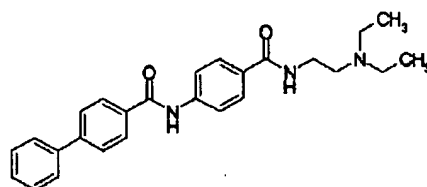
2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド(600 mg)、トリフェニルホスフィン(570 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 960 mg)を室温下滴下し、12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン〜酢酸エチル〜酢酸エチル: メタノール=1:2)で精製した後、アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン〜ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物(185 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.50(1H, m), 1.80-2.46(5H, m), 2.25(6H, s), 2.68-2.86(3H, m), 3.47(3H, s), 3.74(3H, s), 4.95(2H, s), 6.52-6.76(4H, m), 6.84-7.14(3H, m), 7.22-7.38(4H, m).

【0161】参考例18

N-[4-({2-(ジエチルアミノ)エチル}アミノ)カルボニル]フェニル] 4-ビフェニルカルボキサミド

【化86】



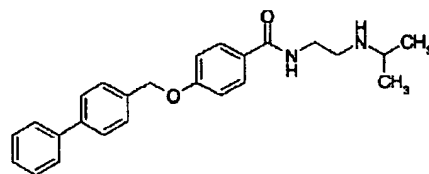
4-ビフェニルカルボン酸(0.879g)のTHF(15ml)溶液に氷冷下、オキサリルクロリド(0.46ml)およびDMF(1滴)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後濃縮した。残さをTHF(10ml)に溶解し、プロカインアミド塩酸塩(1.078g)とトリエチルアミン(1.4ml)のTHF(20ml)懸濁液に0°Cで滴下した。0°Cで30分間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをメタノールから再結晶し、標題化合物(1.147g)を得た。

融点: 237-240°C(分解)。

【0162】参考例19

4-(4-ビフェニル)メトキシ-N-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]ベンズアミド

【化87】



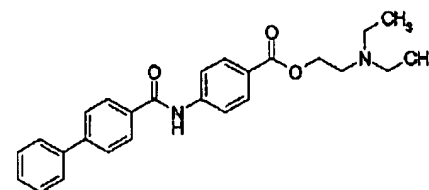
4-(4-ビフェニルメトキシ)安息香酸(1.007g)のTHF(30 ml)およびアセトニトリル(30 ml)の混合溶液にWSC(0.708 g)、HOBt(0.521g)、N-イソプロピルエチレンジアミン(0.353g)およびトリエチルアミン(1 ml)を加えた。室温で18時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをエタノールから再結晶して、標題化合物(0.806 g)を得た。

融点: 150-154°C.

【0163】参考例20

2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル 4-[(4-ビフェニル)カルボニルアミノ]ベンゾエート

【化88】



4-ビフェニルカルボン酸(1.091g)のTHF(15ml)溶液に氷冷下、オキサリルクロリド(0.39ml)およびDMF(1滴)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後濃縮した。残さをTHF(10ml)に溶解し、プロカイン塩酸

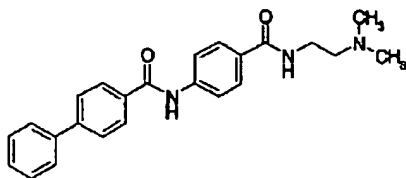
塩 (1.091g) とトリエチルアミン (0.67ml) のTHF (30ml) 懸濁液に0℃で滴下した。0℃で30分間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物 (0.728g) を得た。

融点: 146–149℃。

【0164】参考例21

N-[4-([2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ)カルボニル]フェニル] 4-ビフェニルカルボキサミド

【化89】



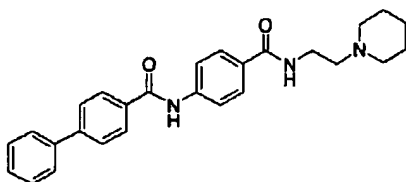
4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸 (0.323g) のTHF (15 ml) およびアセトニトリル (15 ml) の混合溶液にWSC (0.248 g)、HOBt (0.156g)、N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.097g) およびトリエチルアミン (0.21 ml) を加えた。室温で18時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをメタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物 (0.100 g) を得た。融点: 261–264℃ (分解)

【0165】以下の参考例22ないし25に記載の化合物は、参考例21と同様にして製造した。

参考例22

N-[4-([2-(ピペリジノエチル)アミノ]カルボニル)フェニル] 4-ビフェニルカルボキサミド

【化90】

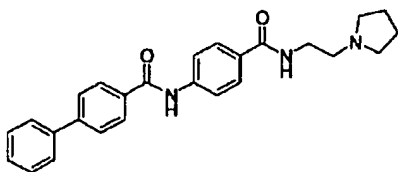


融点: 247–252℃ (分解)

参考例23

N-[4-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル]フェニル] 4-ビフェニルカルボキサミド

【化91】

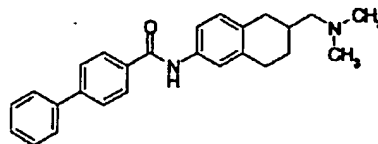


融点: 241–245℃ (分解)

【0166】参考例24

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド

【化92】

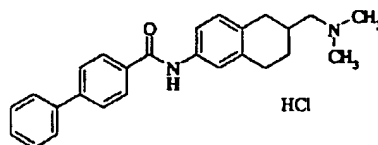


融点: 164–166℃。

参考例25

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド 塩酸塩

【化93】



融点: >250℃

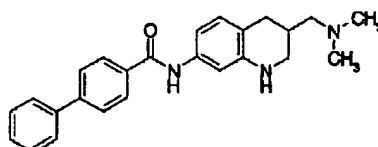
¹H-NMR; δ: 1.24–1.54 (1H, m), 1.84–2.10 (2H, m), 2.20–2.50 (3H, m), 2.26 (6H, s), 2.79–3.01 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.28–7.54 (5H, m), 7.60–7.82 (5H, m), 7.94 (2H, d, J=8Hz)

IR(KBr) 3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm⁻¹

【0167】参考例26

N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド

【化94】



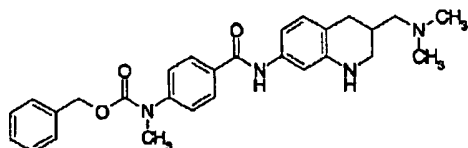
4-ビフェニルカルボン酸 (145 mg) のTHF溶液 (3 ml) にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリルクロリド (0.1 ml) を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮後THF (1 ml) に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (150 mg) のピリジン溶液 (1.5 ml) に氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物 (180 mg) を得た。

融点: 206–211℃。

【0168】参考例27

4-[N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ]-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]ベンズアミド

【化95】



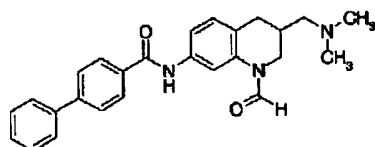
4-[(N-(ベンジロキシ)カルボニル)-N-メチルアミノ]安息香酸(210 mg)のTHF溶液(2 ml)にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリクロリド(0.1 ml)を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1.5 ml)に氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(220 mg)を得た。

融点: 167-172℃.

【0169】参考例28

N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド

【化96】



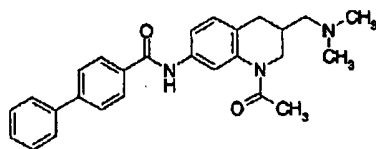
ギ酸(1 ml)に無水酢酸(0.1 ml)を加え、55℃で2時間攪拌した。反応液に、N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)を氷冷下加え、室温で72分間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(80 mg)を得た。

融点: 134-138℃.

【0170】参考例29

N-[1-アセチル-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド

【化97】



N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化アセチル(0.02 ml)

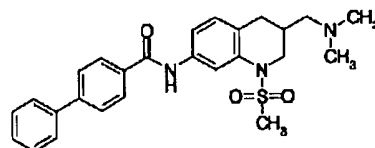
を氷冷下加え、15分間攪拌後、室温で15分間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

融点: 167-173℃.

【0171】参考例30

N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド

【化98】



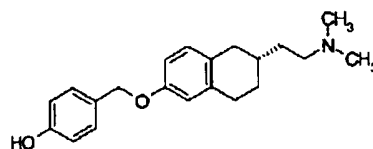
N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化メタンスルホニル(0.02 ml)を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。更に、反応液に塩化メタンスルホニル(0.02 ml)を氷冷下加え、室温で12時間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

融点: 184-188℃.

【0172】参考例31

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニル)メトキシテトラリン

【化99】



水素化リチウムアルミニウム(60 mg)のTHF懸濁液(4 ml)に、氷冷下、2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-[4-(4-メトキシフェニルカルボニルオキシ)フェニルメトキシ]テトラリン(330 mg)のTHF溶液(2 ml)を滴下した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル~メタノール)で精製し、再結晶(酢酸エチル~ヘキサン)を経て、標題化合物(70 mg)を得た。

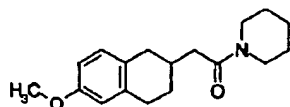
融点: 132-135℃.

$[\alpha]_D^{20} = +56.9^\circ$ (c = 0.505, メタノール).

【0173】参考例32

2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン

【化100】

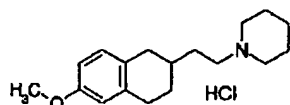


2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)酢酸(8.8 g)をTHF(150 ml)とアセトニトリル(50 ml)の混合液に溶解し、ピペリジン(5.2 g)、WSC(12 g)、HOBt(6.0 g)およびトリエチルアミン(17 ml)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製し、標題化合物(10.3 g)を得た。ヘキサンより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

融点： 59-61℃。

【0174】参考例33

6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩
【化101】

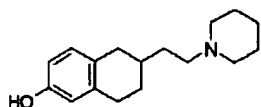


水素化リチウムアルミニウム(1.94 g)のTHF懸濁液(100 ml)に、2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン(9.80 g)のTHF溶液(50 ml)を氷冷下滴下した。反応液を30分間かけて60℃まで昇温し、30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さを塩酸塩とし、エタノール-IPEより再結晶し、標題化合物(9.80 g)を得た。

融点： 189-191℃。

【0175】参考例34

6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン
【化102】

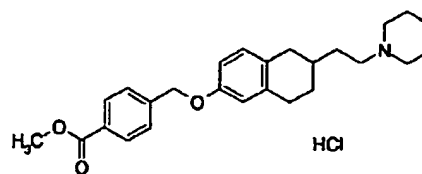


48%臭化水素酸(50 ml)に6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩(9.3 g)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和重曹水を加えて、水層をアルカリ性とし、水層をTHFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。生じた結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(5.8 g)を得た。

融点： 154-157℃。

【0176】参考例35

4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸メチル 塩酸塩
【化103】

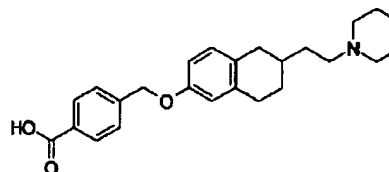


6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(1.50 g)、4-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル(1.44 g)、トリフェニルホスフィン(2.60 g)のTHF溶液(15ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、5.10 g)を室温で滴下し、12時間攪拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン〜ヘキサン：酢酸エチル=15：1)で精製後、塩酸塩とし、再結晶(メタノール-IPE)を経て、標題化合物(1.36 g)を得た。

融点： 190-193℃。

【0177】参考例36

4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸
【化104】

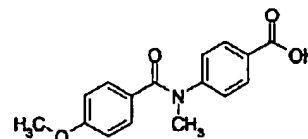


4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸メチル 塩酸塩(1.06 g)のメタノール溶液(20 ml)に、3N水酸化ナトリウム水溶液(1.8 ml)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水を加え、さらに1N塩酸を加え、液性を約pH=7とした。生じた結晶をろ取し、標題化合物(0.93 g)を得た。エタノールより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

融点： 105-108℃。

【0178】参考例37

4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸
【化105】



4-(メチルアミノ)安息香酸(5.0 g)のTHF溶液(50 ml)に炭酸ナトリウム(23 g)の水溶液(50 ml)を加え、p-アニソイルクロリド(5.6 g)を氷冷下滴下し、15分間攪拌後、室温で30分間攪拌した。反応液に氷冷下濃塩酸を加えて水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン

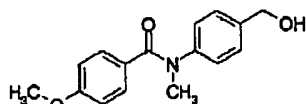
～ヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製後、再結晶(酢酸エチル～ヘキサン)を経て、標題化合物(4.8 g)を得た。

融点：157-160℃。

【0179】参考例38

N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【化106】



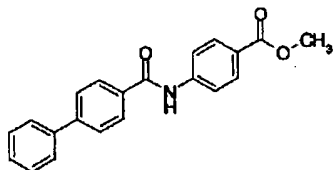
4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸(1.14 g)のTHF溶液(10 ml)にボランのTHF溶液(1M, 16 ml)を氷冷下滴下し、15分間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製後、再結晶(酢酸エチル～ヘキサン)を経て、標題化合物(770 mg)を得た。

融点：85-90℃。

【0180】参考例39

4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸メチル

【化107】



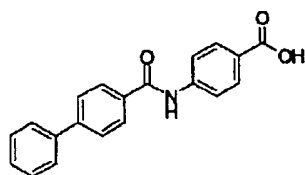
4-ビフェニルカルボン酸(2.184g)のTHF(30ml)溶液に氷冷下、オキサリクロリド(1.2ml)およびDMF(0.04ml)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後濃縮した。残さをTHF(15ml)に溶かし、4-アミノ安息香酸メチル(1.512g)とトリエチルアミン(2.1ml)のTHF(30ml)溶液に0℃で滴下した。0℃で30分間攪拌後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(2.179g)を得た。

融点：247-251℃。

【0181】参考例40

4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸

【化108】



4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸メチル(1.998g)のTHF(60ml)およびメタノール(20ml)の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に1N塩酸(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(1.760g)を得た。

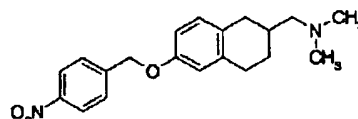
融点：>320℃。

¹H-NMR(DMSO-d₆)；δ：7.37-7.57(3H, m), 7.77(2H, d), 7.85(2H, d), 7.95(4H, s), 8.08(2H, d), 10.56(1H, s)

【0182】参考例41

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン

【化109】



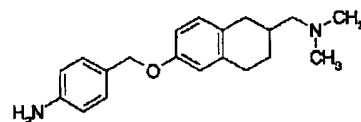
2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(1.5 g)、4-ニトロベンジルアルコール(3.35 g)、トリフェニルホスフィン(5.74 g)のTHF溶液(15 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 9.53 g)を室温で滴下し、24時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=8：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル～ヘキサン)を経て、標題化合物(1.29 g)を得た。

融点：83-89℃。

【0183】参考例42

6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化110】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン(1.91 g)のTHF溶液(12 ml)に、氷冷下酢酸(6 ml)を加えた後、亜鉛粉末(3.67 g)を加え、6時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、析出物をセライトろ過して除き、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、標題化合物(1.05 g)を得た。

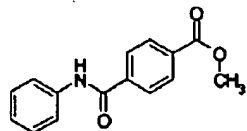
非晶状粉末：¹H-NMR(CDCl₃) δ：1.18-1.50(1H, m), 1.70-2.50(5H, m), 2.24(6H, s), 2.72-2.8

6 (3H, m), 3.68 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 6.58-6.82 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.14-7.30 (2H, m).

【0184】参考例43

4-アニリノカルボニル安息香酸メチル

【化111】



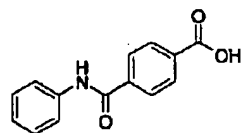
4-メトキシカルボニル安息香酸(540 mg)、アニリン(0.27 ml)、WSC(863 mg)、およびトリエチルアミン(0.84 ml)をTHF(20 ml)に加えた。反応液を室温で20時間攪拌後、水にあげ、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標題化合物(659 mg)を得た。

融点: 189-190 °C.

【0185】参考例44

4-アニリノカルボニル安息香酸

【化112】



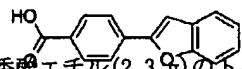
4-アニリノカルボニル安息香酸メチル(511 mg)のメタノール(16 ml)-THF(6ml)溶液に、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加え、pH=5にした後、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(480 mg)を得た。

融点: 305-307 °C.

【0186】参考例45

4-(2-ベンゾ[b]フラニル)安息香酸

【化113】



4-ブロモ安息香酸エチル(2.3 g)のトルエン(40 ml)-エタノール(10 ml)溶液に、ベンゾフラニル-2-ボロン酸(2.1 g)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム(200 mg)、および2M 炭酸ナトリウム水溶液を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間還流させた。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:4)。精製物を濃縮後、

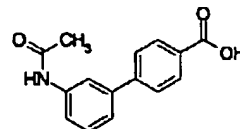
メタノール(10 ml)-THF(10 ml)に溶解した。得られる溶液に、室温で、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、2時間攪拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(2.272 g)を得た。

融点: 292-294 °C.

【0187】参考例46

3'-アセチルアミノ-4-ビフェニルカルボン酸

【化114】



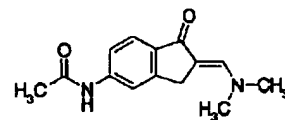
参考例45と同様にして標題化合物を製造した。

融点: 300-301 °C.

【0188】参考例47

N-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド

【化115】



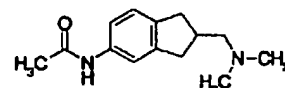
5-アセトアミド-1-インダノン(2.5g, 13.2mmol)にジメチルホルムアミドジメチルアセタールを加え、100 °Cで3.5時間攪拌した後、室温にまで冷却した。析出した粗生成物を集め酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(2.73g)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.08 (3H, s), 3.13 (6H, s), 3.87 (2H, s), 7.31 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.86 (1H, s), 10.16 (1H, s).

参考例48

N-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド

【化116】



参考例47で得たN-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド(2.70g, 12.3mmol)と10% パラジウム-炭素(0.3g)を、メタノール(60ml)と酢酸(6ml)混合溶液に加え、水素雰囲気下において40 °Cで1日間攪拌した後、触媒をろ過し、ろ液を減圧下留去した。反応液に1規定塩酸(15ml)を加え、酢酸エチルで洗浄した後、炭酸カリウムを加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽

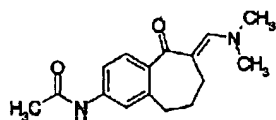
和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）により精製して、表題化合物（48.9mg）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.61 (3H, m), 3.02 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, s).

【0189】参考例49

N-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル]アセトアミド

【化117】



N-(5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル)アセトアミドを用いて、参考例47と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

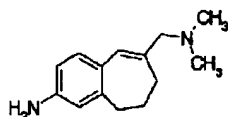
^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.78-1.90 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.74 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.11 (6H, s), 7.21 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.48-7.63 (3H, m), 7.73 (1H, s).

融点: 177-180°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

参考例50

8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミン

【化118】



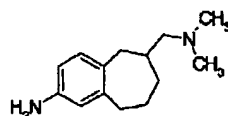
参考例49で得たN-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル]アセトアミドを用いて、実施例41の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.90-2.01 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.35 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.91 (2H, s), 3.7 (2H, br, NH_2), 6.28 (1H, s), 6.40-6.50 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$).

【0190】参考例51

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミン

【化119】



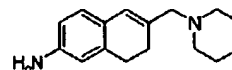
参考例50で得た8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミンを用いて、参考例48と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.30-1.63 (3H, m), 1.65-2.22 (10H, m), 2.44-2.80 (4H, m), 3.5 (2H, br, NH_2), 6.35-6.48 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$).

参考例52

6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化120】



1) 実施例41の1)で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン (11g)とピペリジン (100 ml)の混合物を、24時間加熱還流した。過剰のピペリジンを減圧下に留去した後、得られた残査をテトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから結晶化して6-アセトアミド-2-(1-ピペリジニルメチリデン)-1-テトラロン (7g)を淡黄色粉末として得た。

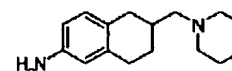
2) 上記1)で得た6-アセトアミド-2-(1-ピペリジニルメチリデン)-1-テトラロンを用いて、実施例41の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.44-1.57 (6H, m), 2.25-2.34 (6H, m), 2.72 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.98 (2H, s), 3.59 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.45-6.47 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

【0191】参考例53

6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化121】



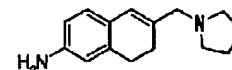
参考例52で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、参考例48と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.25-2.82 (19H, m), 3.36 (2H, b s), 6.44-6.49 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

参考例54

6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化122】



実施例41の1)で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチ

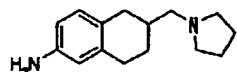
ルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76-1.80 (4H, m), 2.30 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.47-2.49 (4H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.13 (2H, s), 3.59 (2H, brs), 6.26 (1H, s), 6.45-6.47 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0192】参考例55

6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化123】



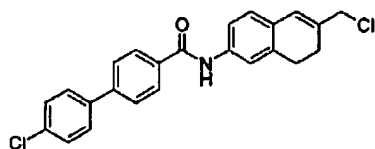
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、参考例48と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.90 (1H, m), 1.55-2.80 (16H, m), 3.48 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 6.47 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例56

4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化124】



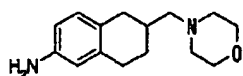
実施例41で得た4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (750mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、-78℃で 1-クロロエチル クロロホルメート (0.23 ml) を加えた後、30分かけて室温まで昇温した。溶媒を減圧下に留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン-n-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (600 mg) を得た。

融点: 179-181 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0193】参考例57

6-(4-ホルホルニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化125】



実施例41の1) で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52、参考例48と同様の操作を順次行うことにより、表

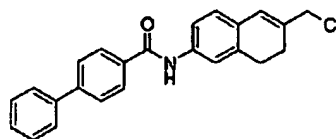
題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.41 (1H, m), 1.80-1.82 (2H, m), 2.22-2.34 (10H, m), 3.50 (2H, s), 3.69-3.72 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例58

N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化126】



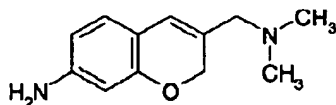
実施例47で得たN-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: 163-165 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0194】参考例59

3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミン

【化127】



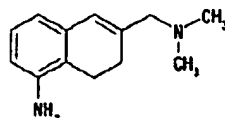
7-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-4-オンを用いて、実施例41の1) および実施例41の2) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (6H, s), 2.94 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 4.71 (2H, s), 6.16-6.21 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0195】参考例60

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-1-ナフタレンアミン

【化128】



1) 文献既知の方法 (シンセテック コミュニケーションズ, 26(18), 3443 (1996)) により合成した4-(2-アミノフェニル)ブタン酸メチル 塩酸塩 (7.20 g, 0.037 mol) およびトリエチルアミン (5.06 g, 0.05 mol) を、テトラヒドロフラン (60ml) に溶解し、塩化アセチル (3.51 g, 0.045 mol) を滴下した。室温で30分間攪拌し、反応液に酢酸エチル、1規定塩酸を加え抽出した。有機層を水洗、濃縮乾固し、残留物に酢酸エチル-n-ヘキサン

(1 : 1)の混合液を加え、晶出物をろ取り、4-(2-アセチルアミノフェニル)ブタン酸メチル 6.40gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77-1.86 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.41-2.45 (2H, m), 2.59-2.62 (2H, m), 3.74 (3H, s), 7.03 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.11-7.12 (1H, m), 7.22 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.33 (1H, s).

2) ポリリン酸 100gを130℃に加熱し、攪拌下に1)で得られた4-(2-アセチルアミノフェニル)ブタン酸メチル 6.40g (0.027mol)を加えた。1時間攪拌後、反応液を氷水にかけ、酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄、濃縮し、残留物に酢酸エチル-*n*-ヘキサン=1 : 1の混合液を加え、晶出物をろ取り、5-アセチルアミノ-1-テトラロン 2.80gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.19 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 7.06 (1H, brs), 7.34 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

3) 得られた5-アセチルアミノ-1-テトラロン 0.6g (3.0mmol)をジメチルホルムアミド ジエチルアセタール 20mlに溶解し、4時間加熱還流した。晶出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄して、5-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチリデン-1-テトラロン 0.58gを黄色粉末として得た。

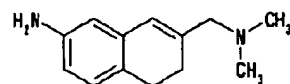
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.68-2.72 (2H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.11 (6H, s), 7.26-7.31 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.92 (1H, m). 4) トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 424mg (2.0mmol)を、氷冷下、酢酸 5mlとテトラヒドロフラン 1mlの混合溶液に溶解し、3)で得られた5-アセチルアミノ-2-ジメチルアミノメチリデン-1-テトラロン 129mg (0.5mmol)を加え、15分間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物にメタノール 10mlを加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 38mg (1mmol)を加えた。1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に5規定塩酸、酢酸エチルを加え抽出し、水層を2時間加熱還流した。反応液に4規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:*n*-ヘキサン=1:1)にて精製し、表題化合物 80mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 2.37 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.63 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.97 (2H, s), 3.58 (2H, brs), 6.29 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1H, t, $J=8.1$ Hz).

【0196】参考例61

7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化129】



1) 7-ニトロ-1-テトラロン 8.32g (0.044mol)、濃塩酸 24ml (0.29mol)をメタノール 100mlに溶解し、鉄粉 7.30g (0.13mol)を1時間かけて徐々に加えた。1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に4規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残留物にテトラヒドロフラン 100ml、トリエチルアミン 5.05g (0.05mol)を加えた。氷冷下、塩化アセチル 3.92g (0.05mol)を加え、30分間攪拌後、酢酸エチル、1規定塩酸を加えて抽出した。有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、7-アセチルアミノ-1-テトラロン 7.52gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09-2.18 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.94 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, brs), 8.15 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

2) 1)で得られた7-アセチルアミノ-1-テトラロン 3.00g (0.0148mol)を用いて、参考例60の3)と同様の方法により 7-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチリデン-1-テトラロン 2.95gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 2.78-2.82 (2H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.14 (6H, s), 7.14 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.09-8.12 (1H, m), 8.24 (1H, s).

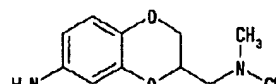
3) 2)で得られた5-アセチルアミノ-2-ジメチルアミノメチレン-1-テトラロン 628mg (2.43mmol)を用いて、参考例60の4)と同様の方法により表題化合物300mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (6H, s), 2.29 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.71 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.97 (2H, s), 3.52 (2H, brs), 6.24 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.46 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

【0197】参考例62

N,N-ジメチル-N-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン

【化130】



1) 1,2-ジヒドロキシ-4-ニトロベンゼン 5.00g (0.032mol)、炭酸カリウム9.67g (0.07mol)、エピプロモヒドリン 5.30g (0.039mol)をジメチルホルムアミド 100mlに溶解し、100℃で1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、溶出物を酢酸エチル-*n*-ヘキサン(1 : 1)の混合溶液で洗浄し、(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-

ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 3.31gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95-1.99 (1H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.19-4.29 (2H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78-7.81 (2H, m).

2) 1)で得られた(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 1.00g (4.74mmol)とトリエチルアミン 719mg (7.10mmol)をジメチルホルムアミド 30mlに溶解し、メタンスルホンクロリド 651mg (5.68mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。ジメチルアミン水溶液を加え60℃で5時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、N,N-ジメチル-N-[(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 802mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (6H, s), 2.50-2.68 (2H, m), 4.02-4.09 (2H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 4.39-4.44 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.76-7.84 (2H, m).

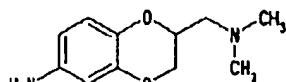
3) 2)で得られたN,N-ジメチル-N-[(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 802mg (3.37mmol)と濃塩酸 3mlをメタノール 10mlに溶解し、鉄粉 0.80g (14mmol)を1時間かけて静かに加えた。1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に4規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、表題化合物 514mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (6H, s), 2.43-2.64 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.86-3.93 (1H, m), 4.19-4.27 (2H, m), 6.18-6.22 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

【0198】参考例63

N,N-ジメチル-N-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン

【化131】



1) 1,2-ジヒドロキシ-4-ニトロベンゼン 4.65g (0.030mol)、炭酸カリウム8.71g (0.063mol)、メトキシメチルクロリド 2.42g (0.030mol)をジメチルホルムアミド 50mlに溶解し、40℃で30分間攪拌した。エピブロモヒドリン 7.20g (0.045mol)を加え60℃で80分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)にて精製し、2

-[[2-(メトキシメトキシ)-5-ニトロフェノキシ]メチル]オキシラン 2.61gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.79-2.81 (1H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.53 (3H, s), 4.01-4.07 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 5.32 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.82-7.91 (2H, m).

2) 1)で得られた2-[[2-(メトキシメトキシ)-5-ニトロフェノキシ]メチル]オキシラン 4.00g (0.016mol)をメタノール 50mlに溶解し、10%塩酸メタノール溶液 10mlを加えて、室温で30分間攪拌した。溶媒を濃縮し、残留物にメタノール 30ml、炭酸カリウム 6.50g (0.047mol)を加え、60℃で1時間攪拌した。溶媒を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)にて精製し、(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 2.12gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-1.94 (1H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78-7.82 (2H, m).

3) 2)で得られた(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 1.00g (4.74mmol)を用いて、参考例62の2)と同様の方法で、N,N-ジメチル-N-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 910mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (6H, s), 2.52-2.70 (2H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 4.35-4.39 (3H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.77-7.80 (2H, m).

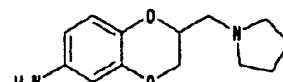
4) 3)で得られたN,N-ジメチル-N-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 910mg (3.82mmol)を用いて、参考例62の3)と同様の方法で、表題化合物 750mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (6H, s), 2.43-2.64 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.86-3.92 (1H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 6.19-6.28 (2H, m), 6.67-6.70 (1H, m).

【0199】参考例64

1-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジン

【化132】



1) (6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール1.12g (5.30mmol)とピロリジン 10mlを用いて、参考例62の2)と同様の方法で1-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジン1.30gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.83 (4H, m), 2.60-2.62 (4H, m), 2.78 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.00-4.07 (1H, m), 4.38-4.42 (2H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.76-7.80

(2H, m).

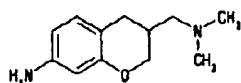
2) 1) で得た1-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジン 1.30g (4.92mmol)を用いて、参考例6 2の3)と同様の方法で表題化合物 1.03gを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74-1.83 (4H, m), 2.54-2.63 (4H, m), 2.69-2.72 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.91-3.97 (1H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 6.18-6.25 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0200】参考例65

N-[(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イル)メチル]-N,Nジメチルアミン

【化133】



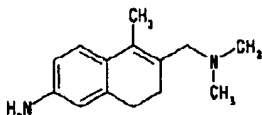
参考例59で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミン150mg (0.73mmol)、1規定塩酸 0.5ml、10%パラジウム炭素 40mgをメタノール 5mlに溶解し、常温常圧で接触水素添加した。触媒をろ去後、ろ液を濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、表題化合物 15mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.24 (3H, m), 2.24 (6H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 6.20 (1H, m), 6.21-6.25 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=7.8 Hz).

参考例66

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化134】



1) 6-アセチルアミノ-1-テトラロン 5.5g (0.027mol)とジメチルメチレンアンモニウムクロリド 6.3g (0.068mol)をアセトニトリル 100mlとテトラヒドロフラン 100mlの混合溶液に溶解し、48時間攪拌した。晶出物をろ取し、テトラヒドロフランで洗浄後、酢酸エチルに溶解し、0.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を濃縮し、6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロン 4.48gを無色油状物として得た。

2) 得られた6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロン260mg (1.00mmol)をテトラヒドロフラン 10mlに溶解し、氷冷下、1Mメチルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 3ml (3.00mmol)を加えて、室温下、16時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮後、残

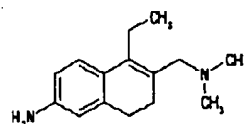
留物に5規定塩酸、酢酸エチルを加えて分液し、水層に濃塩酸を加えて4時間還流した。反応液を濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、表題化合物 83mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.04 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.66 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.04 (2H, s), 3.62 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.51-6.55 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=8.1 Hz).

【0201】参考例67

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-エチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化135】



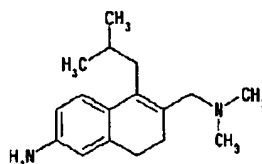
参考例66の1)で得た6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロンとエチルマグネシウムブロミドを用いて、参考例66の2)と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.24 (6H, s), 2.27 (2H, m), 2.52-2.66 (4H, m), 3.04 (2H, s), 3.61 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.51-6.55 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=8.1 Hz).

参考例68

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-イソブチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化136】



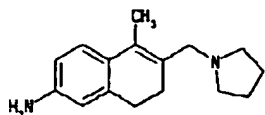
参考例66の1)で得た6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロンとイソブチルマグネシウムブロミドを使用し、参考例66の2)と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.73-1.79 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.44 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.63 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.09 (2H, s), 3.60 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.51-6.53 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=7.8 Hz).

【0202】参考例69

5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化137】



1) 実施例41の1)で得られた6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチリデン-1-テトラロン 4.90g (0.017mol)をピロリジン 25mlに懸濁し、2時間加熱還流した。晶出物をろ取り、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合溶液で洗浄し、6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチリデン-1-テトラロン 5.03gを黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-2.00 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.70-3.00 (4H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.70-7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=8.4 Hz)。

2) 酢酸 50mlとテトラヒドロフラン 12.5mlの混合溶液に、氷冷下、トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 3.18g (0.015mol)を溶解し、1)で得た6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチリデン-1-テトラロン 2.84g (0.01mol)を加えた。1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に、1規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて攪拌した。晶出物をろ取り、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合溶液で洗浄して、6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチル-1-テトラロン 2.65gを白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (4H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.35-2.98 (10H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=8.4 Hz)。

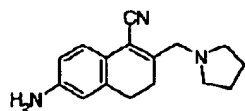
3) 2)で得られた6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチル-1-テトラロンを用いて、参考例66の2)と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.79 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.31 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.49-2.54 (4H, m), 2.65 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.24 (2H, s), 3.60 (2H, brs), 6.48-6.54 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8.1 Hz)。

【0203】参考例70

6-アミノ-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリル

【化138】



参考例69の2)で得た6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチル-1-テトラロン (1.00g, 3.49mmol)のジクロロエタン溶液 (9ml)にトリメチルシリルニトリル (1.02ml, 7.68mmol)とよう化亜鉛 (22mg, 0.0698mmol)を加え、室温で2日間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留

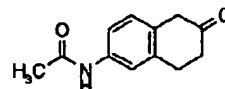
去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル)により精製し、トリメチルシリルシアノヒドリン体 (1.21g)を油状物として得た。この油状物 (978mg, 2.73mmol)に2.5規定塩酸を加え、100℃で1.5時間攪拌した。得られた水溶液を酢酸エチルで洗浄した後、水層に炭酸カリウムを加えて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)により精製して、表題化合物 (358mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.80 (4H, m), 2.56 (6H, m), 3.73 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.77 (2H, br), 6.46 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.1 Hz)。

【0204】参考例71

6-アセトアミド-2-テトラロン

【化139】



1) 6-アセトアミド-1-テトラロン (5.00g, 24.6mmol)のメタノール溶液 (60ml)に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (931mg, 24.6mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られたアルコール体 (5.05g, 24.6mmol)にp-トルエンスルホン酸 (468mg, 2.46mmol)とトルエン (120ml)を加え、100℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残査に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)により精製し、ヘキサンで粉末とすることによりN-(7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド (3.17g)を得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.16 (3H, s), 2.29 (2H, m), 2.28 (2H, m), 5.97 (1H, m), 6.42 (2H, d, J=9.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.14 (1H, br), 7.20 (1H, m), 7.32 (1H, s)。

2) 1)で得られたN-(7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド (3.00g, 16.0mmol)のクロロホルム溶液 (80ml)に氷冷下でm-クロロ過安息香酸 (5.13g, 20.8mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)により精製した。得られた油状物 (3.20g, 8.89mmol)のメタノール溶液 (100ml)に氷冷下で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7ml)を加え、室温で30分

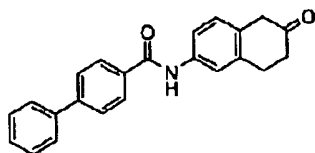
間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝10：1）により精製した。得られたジオール（596mg, 2.62mmol）にp-トルエンスルホン酸（50mg, 0.262mmol）とトルエン（26ml）を加え、120℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）により精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物（231mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.54 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.76 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=8.1, 2.0$ Hz), 7.31 (1H, br), 7.61 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

【0205】参考例72

N-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化140】



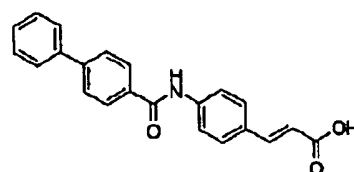
参考例71で得られた6-アセトアミド-2-テトラロン（20mg, 0.098mmol）に濃塩酸（1.5ml）を加え、100℃で1時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物とトリエチルアミン（0.014ml, 0.098mmol）のジメチルホルムアミド溶液（0.5ml）に氷冷下で、塩化[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル（21.3mg, 0.098mmol）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え1規定塩酸、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製して、表題化合物（10mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.08 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.57 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.43 (4H, m), 7.64 (2H, m), 7.72 (3H, m), 7.96 (3H, m).

参考例73

(E)-3-[4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸

【化141】



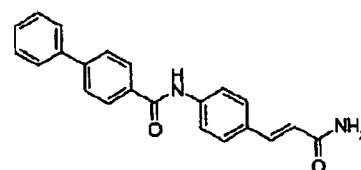
4-アミノ桂皮酸（1.51g, 9.23mmol）と炭酸水素ナトリウム（2.33g, 27.7mmol）の水-ジエチルエーテル混合溶液に、塩化4-フェニルベンゾイル（2.00g, 9.23mmol）を氷冷下で加えた後、5時間撹拌した。反応液を分離後、水層に5N塩酸を加え析出した粗生成物を水と酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物（1.34g）を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.84 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.43-7.93 (12H, m), 8.09 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.51 (1H, s).

【0206】参考例74

N-[4-[(E)-3-アミノ-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化142】



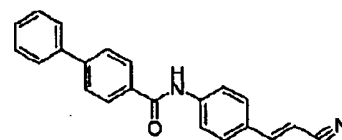
参考例73で得られた(E)-3-[4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸（1.00g, 2.91mmol）とトリエチルアミン（0.527ml, 3.79mmol）のジメチルホルムアミド懸濁液に、塩化炭酸イソプロチル（0.453ml, 3.49mmol）を氷冷下で加えた後、30分間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した粗生成物を水とアセトニトリルで洗浄することにより表題化合物（936mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.56 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.05 (1H, br), 7.52 (7H, m), 7.86 (6H, m), 8.08 (2H, d, $J=7.6$ Hz).

参考例75

N-[4-[(E)-2-シアノエテニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化143】



参考例74で得られた(E)-3-[4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸（900mg, 2.63mmol）のジメチルホルムアミド懸濁液に、塩化

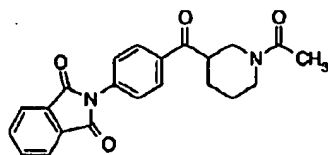
シアヌル (727mg, 3.94mmol) を室温で加えた後、1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、クロロホルムに溶解、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム: 酢酸エチル = 20 : 1) により精製して、ジエチルジエチルエーテルから表題化合物 (561mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.37 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.65-7.93 (8H, m), 8.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【0207】参考例 7 6

2-[4-[(1-アセチル-3-ピペリジニル)カルボニル]フェニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

【化144】



1) 1-アセチル-3-ピペリジンカルボン酸 (5.00g, 29.2 mmol) のフルオロベンゼン溶液 (20ml) に塩化チオニル (2.12ml, 32.1mmol) を氷冷下で加えた後、30分間室温で攪拌した。この溶液に塩化アルミニウム (9.74g, 73.0mmol) を加えた後、90℃で1時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、再度飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製することにより (1-アセチル-3-ピペリジニル) (4-フルオロフェニル) メタノン (4.93g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.11 and 2.15 (3H, s and s), 2.71 (1H, m), 3.11 and 3.42 (2H, m), 3.87 (1H, m), 4.53 and 4.83 (1H, m), 7.18 (2H, m), 8.02 (2H, m)。

2) 1) で得られた (1-アセチル-3-ピペリジニル) (4-フルオロフェニル) メタノン (4.92g, 19.7mmol) とフタライミドカリウム (3.66g, 19.7mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (50ml) を、窒素雰囲気下に100℃で12時間攪拌した後、不溶物をろ去し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル (1 : 5) から、表題化合物 (4.18g) を無色粉末として得た。

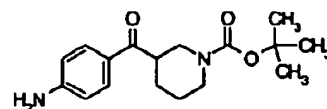
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.13 and 2.15 (3H, s and s), 2.74 (1H, m), 3.11 and 3.43 (2H, m), 3.88 (1H, m), 4.54 and 4.85 (1H, m),

7.66 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.99 (2H, m), 8.10 (2H, m)。

【0208】参考例 7 7

tert-ブチル 3-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペリジンカルボキシレート

【化145】



1) 参考例 7 6 で得られた 2-[4-[(1-アセチル-3-ピペリジニル)カルボニル]フェニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (4.00g, 10.6mmol) に濃塩酸 (53ml) を加え、100℃で16時間攪拌した後、不溶物をろ去した。ろ液に炭酸カリウムを加えて塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末とすることにより (4-アミノフェニル) (3-ピペリジニル) メタノン (1.69g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.59-1.85 (4H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.45 (1H, m), 6.62 (2H, m), 7.74 (2H, m)。

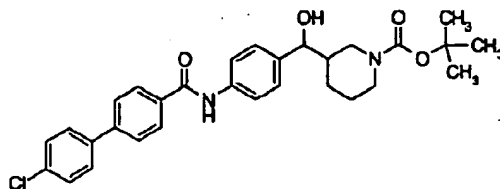
2) 1) で得られた (4-アミノフェニル) (3-ピペリジニル) メタノン (500mg, 2.45mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (12ml) に、氷冷下、二炭酸-tert-ブチル (0.562ml, 2.45mmol) を加え、1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製することにより表題化合物 (831mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.47-1.52 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.32 (1H, m), 4.13 (3H, m), 6.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.4$ Hz)。

【0209】参考例 7 8

tert-ブチル 3-[[4-[[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル](ヒドロキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化146】



実施例 1 2 7 の 1) で得られた tert-ブチル 3-[4-[[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]

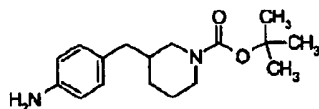
ベンゾイル]-1-ピペリジンカルボキシレート (506mg, 0.975mmol) を、メタノール-テトラヒドロフラン混合溶液 (1 : 1) (10ml) に溶解し、氷冷下で水酸化ホウ素ナトリウム (73.8mg, 1.95mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (488mg) を無色粉末として得た。

FABMS(pos) 521.2 [M+H]⁺

参考例 7 9

tert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレート

【化147】



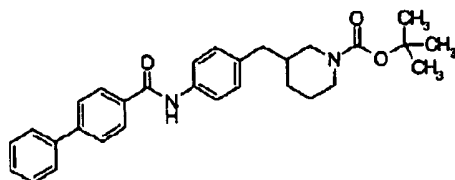
参考例 7 7 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレート (1.74g, 5.73mmol) のメタノール溶液 (25ml) に、氷冷下で水酸化ホウ素ナトリウム (433mg, 11.5mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)により精製することによりアルコール体を得た。得られたアルコール体 (1.00g, 3.26mmol) のメタノール溶液 (300ml) に1規定塩酸 (9.79ml) と10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下に16時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液に炭酸カリウムを加えて塩基性とした後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=1 : 1)により精製することにより表題化合物 (813mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.46-1.76 (14H, m), 2.25-2.80 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.76 (4H, m), 6.64 (2H, m), 7.01 (2H, m).

【0210】参考例 8 0

tert-ブチル 3-[4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化148】



参考例 7 9 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレートと[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

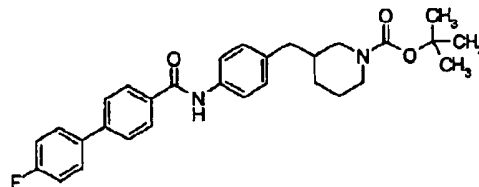
元素分析値 C₃₀H₃₄N₂O₃・0.5H₂Oとして
計算値 : C, 75.13; H, 7.36; N, 5.84.
実験値 : C, 74.83; H, 7.25; N, 5.65.

融点 : 135-137 °C

参考例 8 1

tert-ブチル 3-[4-[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化149】



参考例 8 0 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレートと4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

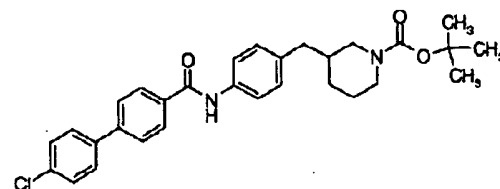
元素分析値 C₃₀H₃₃FN₂O₃・0.5H₂Oとして
計算値 : C, 72.41; H, 6.89; N, 5.63.
実験値 : C, 72.30; H, 7.07; N, 5.60.

融点 : 138-141 °C

【0211】参考例 8 2

tert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化150】



参考例 8 0 で得られた tert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレートと4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

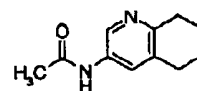
元素分析値 C₃₀H₃₃ClN₂O₃・0.5H₂Oとして
計算値 : C, 70.09; H, 6.67; N, 5.45.
実験値 : C, 70.29; H, 6.50; N, 5.38.

融点 : 173-176 °C

参考例 8 3

N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド

【化151】



1) 1-メチル-2-ピリドン (20.7g, 190mmol) の濃硫酸溶液 (200ml) に、発煙硝酸 (100ml) を100℃で滴下した後、16時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、生じた沈殿物を集め、水洗することにより1-メチル-3,5-ジニトロ-2(1H)-ピリジノン (3.0g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.68 (3H, s), 9.01 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 9.61 (1H, d, $J=3.0$ Hz).

2) 1) で得られた1-メチル-3,5-ジニトロ-2(1H)-ピリジノン (3.00g, 15.1mmol) と1-モルホリノー1-シクロヘキセン (3.88ml, 22.6mmol) の1規定メタノール性アンモニア溶液 (300ml) を70℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、メタノール-水 (1:4) から3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (2.42g) を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.87 (4H, m), 2.90 (4H, m), 8.15 (1H, s), 9.16 (1H, s).

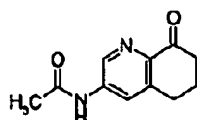
3) 2) で得られた3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (2.41g, 13.5mmol) のメタノール溶液 (68ml) に10% パラジウム-炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。触媒をろ去した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をピリジン (35ml) に溶かし、無水酢酸 (1.91ml, 20.3mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残査にジイソプロピルエーテル n -ヘキサン (1:8) を加え、表題化合物 (2.48g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.87 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.77 (2H, m), 2.87 (2H, m), 7.72 (1H, br), 7.94 (1H, s), 8.24 (1H, s).

【0212】 参考例84

N-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド

【化152】



1) 参考例83で得られたN-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (2.46g, 12.9mmol) のクロロホルム溶液 (65ml) に、氷冷下、 m -クロロ過安息香酸 (3.83g, 15.5mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルにより粉末としてN-(1-オキシド-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (2.00g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.64 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.66 (4H, m), 7.13 (1H, s), 8.56 (1H, s), 10.12 (1H, s).

2) 1) で得られたN-(1-オキシド-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (1.99g, 9.65mmol)

に無水酢酸 (30ml) を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製した。得られた油状物をメタノール (110ml) に溶かし、氷冷下で1規定水酸化ナトリウム (21.5ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、クロロホルムを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=5:1) により精製して、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルからN-(8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (1.08g) を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.24 (1H, m), 2.82 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.49 (1H, br), 7.92 (1H, s), 8.30 (1H, s).

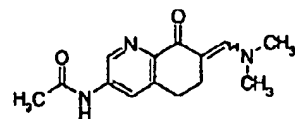
3) 2) で得られたN-(8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (1.06g, 5.14mmol) のクロロホルム (26ml) 溶液に二酸化マンガン (4.47g, 51.4mmol) を加え、室温で一時間攪拌した。反応終了後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残査にジイソプロピルエーテルとヘキサンを加え、表題化合物 (858mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.77 (2H, m), 3.03 (2H, m), 8.10 (1H, br), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, s).

【0213】 参考例85

N-[7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル]アセトアミド

【化153】



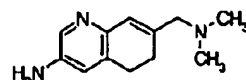
参考例84で得られたN-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミドを用いて、参考例47と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 2.78 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.10 (6H, s), 7.55 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.56 (1H, s).

参考例86

N-[(3-アミノ-5,6-ジヒドロ-7-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン

【化154】



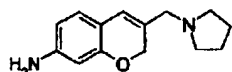
実施例 85 で得られた N-[7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例 41 の 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (6H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.78 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 3.59 (2H, br), 6.43 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

【0214】参考例 87

3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミン

【化155】



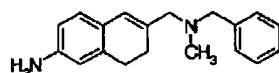
7-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-4-オンを用いて、実施例 41 の 1)、参考例 52、および実施例 41 の 2) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77-1.79 (4H, m), 2.45-2.47 (4H, m), 3.11 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.14-6.21 (3H, m), 6.75 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

参考例 88

6-[(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化156】



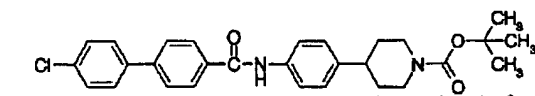
実施例 41 の 1) で得た 6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 2.35 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.04 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.58 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.44-6.46 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.03-7.45 (5H, m).

【0215】参考例 89

4'-クロロ-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化157】



tert-ブチル 4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレート 1.7g のエタノール 30ml 溶液を、10%パラジウム炭素 0.2g を触媒として、常温常圧で接触水素添加した。触媒をろ去後、ろ液を濃縮して、tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレートを粘りゅうな油状物として得た。得られた油状物と、

4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 1.43g を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.2g を無色結晶として得た。

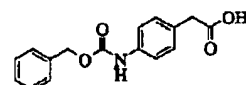
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 1.05-1.32 (11H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 2.20-2.50 (3H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.20-7.36 (6H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 9.44 (1H, s).

融点: 232-233 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

参考例 90

2-[4-[[ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]フェニル]酢酸

【化158】



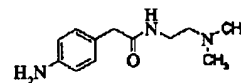
4-アミノフェニル酢酸 (10 g) の酢酸エチル (100 ml) 懸濁液に、飽和重曹水 (100 ml) を加え、さらに、氷冷下でベンジルオキシカルボニルクロライド (12.3 ml) 滴下した。1時間攪拌後、反応液に塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (17.3 g) を得た。

融点: 148-149 °C.

【0216】参考例 91

2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド

【化159】



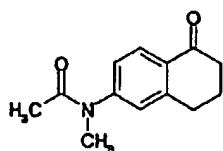
ベンジル 4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニルカルバメート (10 g) のメタノール (140 ml) 溶液に、Pd-C (1 g) を加え水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。Pd-C を除去し、ろ液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン = 1:1) で精製し、標題化合物 (6.63 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.30-2.36 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.23-3.32 (2H, dd, $J=11.4, 6.2$ Hz), 3.44 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.63-6.67 (2H, m), 7.00-7.07 (2H, m).

参考例 92

N-メチル-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド

【化160】

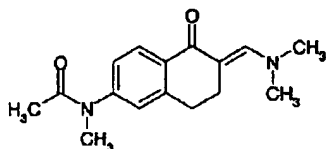


6-アセトアミド-1-テトラロン (10.0 g, 49.2 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (油性、3.0 g) を加え窒素雰囲気下 2 時間加熱還流した。放冷後、ヨウ化メチル (30 ml) を加え、窒素雰囲気下 2 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル:n-ヘキサン=33:67~50:50) にて精製した。減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物 (4.3 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96 (3H, brs), 2.18 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.99 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.29 (3H, s), 7.01-7.15 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.1 Hz)。

【0217】参考例 93

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド
【化161】

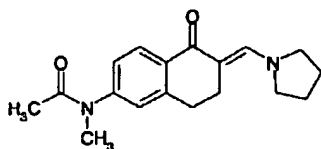


参考例 92 で得た N-メチル-N-[5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (4.3 g, 19.8 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下で 15 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 (3.9 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.93 (3H, brs), 2.84 (2H, dd, J=7.5, 5.6 Hz), 2.95 (2H, dd, J=7.5, 5.6 Hz), 3.16 (6H, s), 3.28 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.1 Hz)。

参考例 94

N-メチル-N-[5-オキソ-6-[1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド
【化162】



参考例 93 で得た N-[6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-

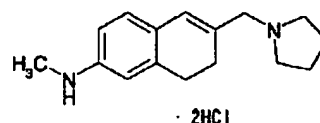
5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド (5.7 g, 20.9 mmol) をピロリジン (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下で 3.5 時間加熱還流した。その後、反応液に酢酸エチル、水を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物 (4.0 g、収率 64%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.94 (7H, m), 2.84 (2H, dd, J=7.0, 5.6 Hz), 2.97 (2H, dd, J=7.0, 5.6 Hz), 3.28 (3H, s), 3.63 (4H, m), 6.98 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.1 Hz)。

【0218】参考例 95

N-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩

【化163】



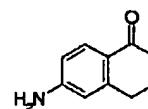
参考例 94 で得た N-メチル-N-[5-オキソ-6-[1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (4.0 g, 13.4 mmol) をメタノール-酢酸 (10:1, 220 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50% 含水、0.4g) を加え氷冷した。水素雰囲気下で撹拌を始め、徐々に室温に戻しながら 2 日間撹拌した。触媒をろ去し、減圧下で濃縮後酢酸エチルに溶解した。1N 塩酸で抽出し、4N 水酸化ナトリウム溶液で塩基性とした後、酢酸エチルにて抽出した。減圧下で濃縮後、テトラヒドロフラン (100ml)、5N 塩酸 (100ml) に溶解し、13 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸ナトリウム水を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、得られた油状物に 4N 塩酸水素-酢酸エチル溶液を加え濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物 (2.8g 収率 66%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.98 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.81 (5H, m), 3.01 (2H, brd), 3.44 (2H, brd), 3.86 (2H, d, J=5.0 Hz), 7.02-7.10 (3H, m), 10.89 (1H, br s)。

【0219】参考例 96

6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン

【化164】



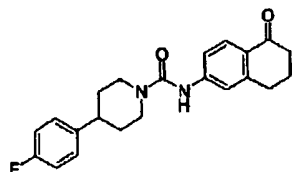
6-アセトアミド-1-テトラロン (20.0 g, 98.4 mmol) に濃塩酸 (250 ml) を加え、100 °C で 1 時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (14.5 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.83 (2H, m), 4.10 (2H, br), 6.42 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

参考例 97

4-(4-フルオロフェニル)-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1-ピペリジンカルボキサミド
【化165】



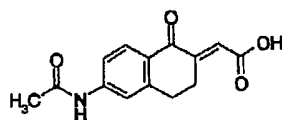
参考例 96 で得られた 6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン (9.92 g, 61.5 mmol) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液にピリジン (9.95 ml, 123 mmol) とクロロギ酸 4-ニトロフェニル (12.4 g, 61.5 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に 1 規定塩酸を加えて粉末とし、エタノールで洗浄した。得られた 4-ニトロフェニル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニルカルバメート (2.20 g, 6.74 mmol) と 4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (1.60 g, 7.42 mmol) のジメチルスルホキシド (33 ml) 溶液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え 1 規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、イソプロピルエーテルとヘキサンで粉末とすることにより表題化合物 (1.89 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.72 (1H, m), 2.93 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.23 (2H, m), 6.67 (1H, s), 7.00 (2H, m), 7.12 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

【0220】参考例 98

[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-ナフタレニリデン]酢酸

【化166】



6-アセトアミド-1-テトラロン (5.00 g, 24.6 mmol) とグリオキシル酸 (9.05 g, 98.5 mmol) の水溶液 (60 ml)

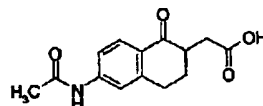
に氷冷下で 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (190 ml) を加え、60℃で 16 時間攪拌した。放冷後、反応液に濃塩酸を加え、析出した結晶を集め、水洗することにより表題化合物 (3.73 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.10 (3H, s), 2.95 (2H, m), 3.28 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.32 (1H, s), 12.89 (1H, br).

参考例 99

[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]酢酸

【化167】



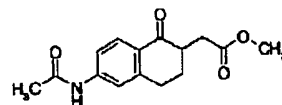
参考例 98 で得られた [6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-ナフタレニリデン]酢酸 (3.50 g, 13.5 mmol) と亜鉛粉末 (2.1 g) の 70% 酢酸水溶液 (35 ml) を 100℃で 30 分間攪拌した。放冷後、亜鉛粉末をろ過した。ろ液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 10:1) により精製し、酢酸エチルとイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (2.51 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-2.15 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.38 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.05 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.21 (1H, s), 12.09 (1H, br).

【0221】参考例 100

メチル [6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート

【化168】



参考例 99 で得られた [6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]酢酸 (500 mg, 1.91 mmol) と炭酸カリウム (529 mg, 3.82 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) にヨウ化メチル (0.18 ml, 2.87 mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製することにより表題化合物 (527 mg) を得た。

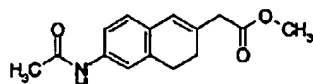
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.47 (1H, m), 3.30 (4H, m), 3.73 (3H,

s), 7.21 (1H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.80 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=8.7Hz).

参考例 101

メチル [6-(アセチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート

【化169】

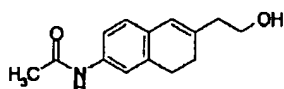


参考例 100 で得られたメチル [6-(アセチルアミノ)-1-オキシノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート (527 mg, 1.91 mmol) のメタノール溶液 (10ml) に水素化ホウ素ナトリウム (72.4 mg, 1.91 mmol) を氷冷下に加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製した。このアルコール体 (404 mg, 1.46 mmol) の酢酸溶液 (7 ml) に濃硫酸 (0.14 ml) を加え、40℃で5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により精製することにより表題化合物 (251 mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.16 (3H, s), 2.32 (2H, t, J=8.1Hz), 2.82 (2H, t, J=8.1Hz), 3.21 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.30 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1Hz), 7.19 (2H, m), 7.33 (1H, s).

【0222】参考例 102

N-[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化170】



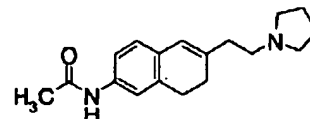
参考例 101 で得られたメチル [6-(アセチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート (827 mg, 3.19 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (16 ml) に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (242 mg, 6.38 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、イソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (364 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.26 (2H, t, J=8.1Hz), 2.46 (2H, t, J=6.3Hz), 2.81 (2H, t, J=8.1Hz), 3.78 (2H, m), 6.28 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, br), 7.17 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35 (1H, s).

参考例 103

N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化171】

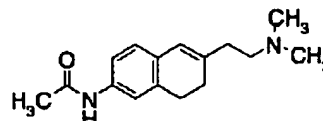


参考例 102 で得られたN-[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (355 mg, 1.53 mmol) とトリエチルアミン (0.235 ml, 1.69 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (7 ml) に塩化メタンスルホン (0.131 ml, 1.69 mmol) を氷冷下に加え、30分間攪拌した。反応液にピロリジン (0.384 ml, 4.60 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、1規定塩酸で抽出した後、炭酸カリウムを加え塩基性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (294 mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.25 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.55 (4H, m), 2.62 (2H, m), 2.78 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=8.1Hz), 7.18 (1H, d, J=7.8Hz), 7.32 (2H, m).

【0223】参考例 104

N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化172】



参考例 102 で得られたN-[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (102 mg, 0.426 mmol) とトリエチルアミン (0.0652 ml, 0.469 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) に塩化メタンスルホン (0.0393 ml, 0.469 mmol) を氷冷下に加え、30分間攪拌した。反応液に2規定ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.64 ml) を加え、60℃で5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、1規定塩酸で抽出した後、炭酸カリウムを加え塩基性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (57.5 mg) を得た。

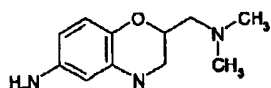
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.15 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.36 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.78 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=8.1Hz), 7.20 (1H,

d, J=8.1 Hz), 7.35 (1H, s), 7.76 (1H, br).

【0224】参考例105

6-アミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1,4-ベンゾオキサジン

【化173】



1) 文献既知の方法(ジャーナル オブ ヘテロサイクリックケミストリー19(5) p1189 (1982))により得られた2-エトキシカルボニル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン 7.20g (0.029 mol)をメタノール 50 mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1.08 g (0.029 mol)を加えて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物に酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5の混液を加えて晶出し、晶出物をろ取して、2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン (3.10 g)を赤色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96 (1H, m), 3.34-3.49 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.09 (1H, brs), 4.30-4.40 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.8, 8.6 Hz).

2) 1)で得られた2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン 1.00g (4.76 mmol)、トリエチルアミン 708 mg (7.00 mmol)をDMF 30 mlに溶解し、メタンスルホンクロリド 545 mg (4.76 mmol)を加えて、30分間攪拌した。50%ジメチルアミン水溶液 3 mlを加え、70℃で4時間攪拌後、酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(40:60)で溶出し、2-(ジメチルアミノ)メチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン (790 mg)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33 (6H, s), 2.47-2.67 (2H, m), 3.19-3.25 (1H, m), 3.46-3.52 (1H, m), 4.09 (1H, brs), 4.30-4.35 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz).

3) 2)で得られた2-(ジメチルアミノ)メチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン 760 mg (3.2 mmol)をメタノール10mlに溶解し、濃塩酸 3 ml、鉄粉0.80 gを加えて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に1規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(20:80)で溶出し、表題化合物 (430 mg)を無色油状物として得た。

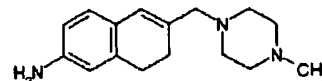
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.31 (6H, s), 2.41-2.62 (2H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, brs), 3.67 (1H, brs), 4.12-4.21 (1H, m), 5.99 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.03 (1H, dd, J=2.5, 8.4 Hz).

z), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0225】参考例106

6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化174】

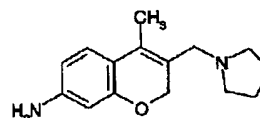


実施例41の1)で得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.29 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 2.72 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.03 (2H, s), 3.60 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.45-6.47 (2H, m), 6.80-6.83 (1H, m).

参考例107

4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミン

【化175】



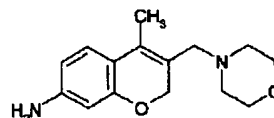
1-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-1-オンを用いて、実施例41の1)および参考例69と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.73-1.83 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.46-2.51 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.70 (2H, b s), 4.66 (2H, s), 6.18 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.26 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz).

【0226】参考例108

4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-アミン

【化176】



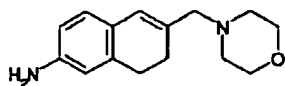
1-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-1-オンを用いて、実施例41の1)および参考例69と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.98 (3H, s), 2.41-2.44 (4H, m), 3.08 (2H, s), 3.66-3.69 (6H, m), 4.62 (2H, s), 6.18 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.26 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz).

参考例109

6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化177】



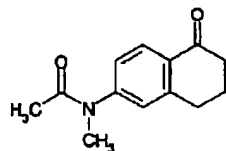
実施例41の1)で得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.42 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 2.72 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.01 (2H, s), 3.60 (2H, brs.), 3.70 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.46 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

【0227】参考例110

N-メチル-N-(5-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド

【化178】

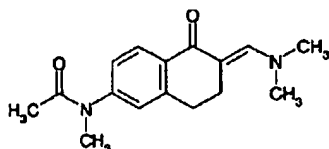


6-アセトアミド-1-テトラロン (13.7g, 67.4 mmol) をテトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(油性) (2.40g, 101 mmol) を加え、2.5時間加熱還流した。放冷後、ヨウ化メチル (20 ml) を加え、40℃で15時間攪拌した。反応液を冷水中にかけ、酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=50:50~100:0)にて精製した。溶出液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物 (8.3g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (3H, s), 2.19 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.29 (3H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

参考例111

N-[6-(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド

【化179】



参考例110で得たN-メチル-N-(5-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド(4.3g, 19.8 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(50 ml)に溶解し、窒素雰囲気下、15時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて洗浄して、表題化合物

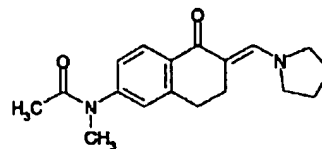
(3.9g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.16 (6H, s), 3.28 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

【0228】参考例112

N-メチル-N-[5-オキシ-6-(E)-1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化180】



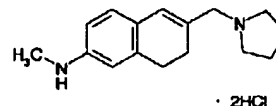
参考例111で得たN-[6-(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド(5.7g, 20.9 mmol)をピロリジン (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、3.5時間加熱還流した。反応液を冷水中にかけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物 (4.0g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93-1.96 (7H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.28 (3H, s), 3.63 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J=8.4$, 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

参考例113

N-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩

【化181】



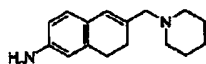
参考例112で得たN-メチル-N-[5-オキシ-6-(E)-1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド(4.0g, 13.4 mmol)をメタノール-酢酸 (10:1 220 ml) に溶解し、10%パラジウム-活性炭素 (0.4g) を加え、水素雰囲気下で48時間攪拌した。触媒をろ去し、反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルと1N塩酸を加え抽出した。水層を4N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、得られた残渣にテトラヒドロフラン-5N塩酸 (50:50 200 ml) を加え、13時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え抽出した。酢酸エチル層に4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物 (2.8g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.98 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.81 (5H, m), 3.01 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.85 (1H, s), 3.86 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.02-7.10 (3H, m), 10.90 (1H, brs.).

【0229】参考例114

6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 2塩酸塩

【化182】



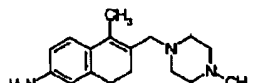
参考例41の1)で得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.39 (1H, m), 1.80 (5H, m), 2.50 (5H, m), 2.83 (4H, m), 3.35-3.38 (2H, m), 3.79 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.05-7.13 (3H, m), 10.40 (1H, brs.).

参考例115

5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化183】



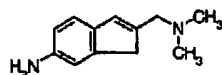
参考例41の1)で得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、実施例69と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 2.27 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.44 (8H, bs), 2.63 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.12 (2H, s), 3.61 (2H, s), 6.48-6.54 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

【0230】参考例116

2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミン

【化184】



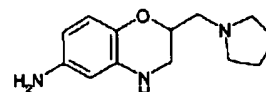
参考例47で得られたN-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミドを用いて、実施例41-2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 3.26 (2H, s), 3.33 (2H, s), ca. 3.5 (2H, br), 6.58 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

参考例117

6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

【化185】



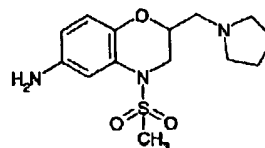
参考例105の1)で得られた2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンとピロリジンを用いて、参考例105の2)と同様にして6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンと4-(メチルスルホニル)-6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンの混合物を得た。得られた混合物を用いて、参考例105の3)と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76-1.81 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.70 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 3.13-3.20 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, brs), 3.39-3.43 (1H, m), 3.66 (1H, brs), 4.11-4.21 (1H, m), 5.99 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.03 (1H, dd, $J=2.7, 8.4$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

【0231】参考例118

6-アミノ-4-(メチルスルホニル)-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

【化186】



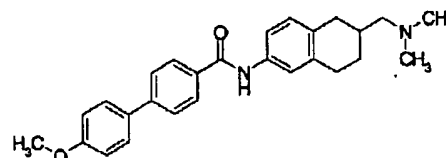
参考例117で得られた6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンと4-(メチルスルホニル)-6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、参考例105の3)と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.80 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.73 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.21-3.29 (1H, m), 2.80-3.10 (2H, brs), 4.10-4.21 (1H, m), 4.26-4.32 (1H, m), 6.43 (1H, dd, $J=2.7, 8.4$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

【0232】実施例1

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4'-メトキシビフェニル-4-イル)カルボキサミド

【化187】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン(0.139g)および4-(4-メトキシフェニル)安息香酸(0.118g)のDMF溶液(3ml)に、2M HOBtのDMF溶液(0.25ml)、2M WSCDのDMF溶液(0.30ml)、トリエチルアミン(0.14ml)およびDMAP(0.132g)を加えた。反応液を室温で12

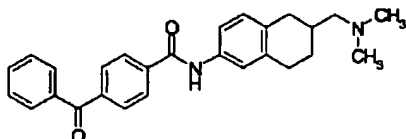
時間攪拌した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、標題化合物(0.124 g)を得た。融点：170-175℃。

【0233】以下の実施例2および3に記載の化合物は、実施例1と同様にして製造した。

実施例2

4-ベンゾイル-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化188】

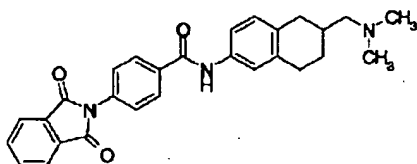


融点：193-196℃（再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）。

実施例3

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ベンズアミド

【化189】

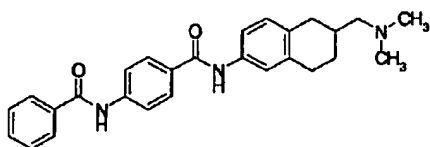


融点：235-240℃（ジエチルエーテルで洗浄）。

【0234】実施例4

4-(ベンゾイルアミノ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化190】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩(139 mg)、4-ベンゾイルアミノ安息香酸(121 mg)、WSCD(0.13 ml)、HOBt(92 mg)、トリエチルアミン(0.14 ml)、およびDMAP(61 mg)をDMF(4 ml)に加えた。反応液を室温で振とう機を用いて20時間振とう後、水にあげ、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、標題化合物(181 mg)を得た。

融点：241-242℃。

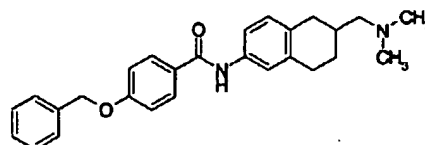
洗浄溶媒：ヘキサン。

【0235】以下の実施例5ないし14に記載の化合物は、実施例4と同様にして製造した。

実施例5

4-(ベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化191】



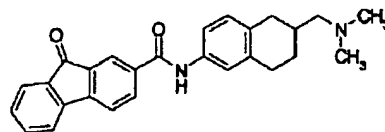
融点：135-136℃

洗浄溶媒：ヘキサン。

実施例6

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド

【化192】



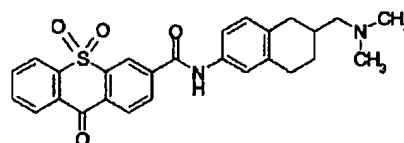
融点：224-226℃。

洗浄溶媒：ヘキサン。

【0236】実施例7

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-9,10,10-トリオキソ-9,10-ジヒドロ-101⁶-チオキサテン-3-カルボキサミド

【化193】



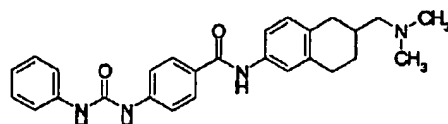
融点：222-223℃(分解)。

洗浄溶媒：ヘキサン。

実施例8

(4-アニリノカルボニル)アミノ-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化194】



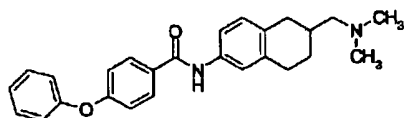
融点：216-217℃(分解)。

洗浄溶媒：ヘキサン。

【0237】実施例9

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テ

トラリニル] -4-フェノキシベンズアミド
【化195】

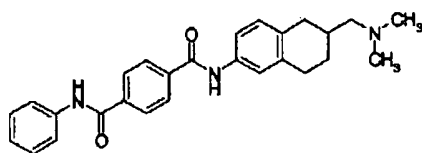


融点：137-139 °C.

洗浄溶媒：ヘキサン.

実施例10

N¹-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-
テトラリニル]-N⁴-フェニルテレフタルアミド
【化196】

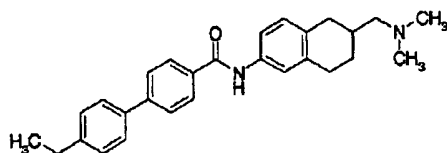


融点：238-240 °C (分解).

洗浄溶媒：ヘキサン.

【0238】実施例11

(4'-エチルピフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチ
ルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド
【化197】

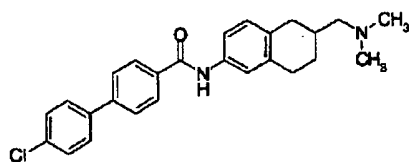


融点：137-138 °C.

洗浄溶媒：ヘキサン.

実施例12

(4'-クロロピフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメ
チルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド
【化198】

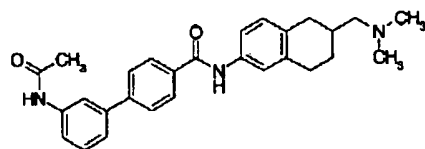


融点：187-189 °C.

洗浄溶媒：ヘキサン.

【0239】実施例13

(4'-アセチルアミノピフェニル-4-イル)-N-[2-
(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキ
サミド
【化199】

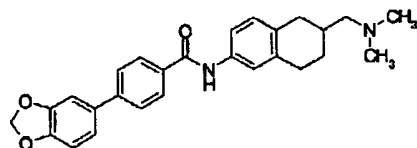


融点：183-186 °C.

洗浄溶媒：ヘキサン

実施例14

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[2-(N,N-
ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド
【化200】

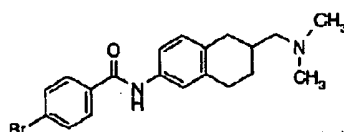


融点：174-176 °C.

洗浄溶媒：ヘキサン.

【0240】実施例15

4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-
-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド
【化201】

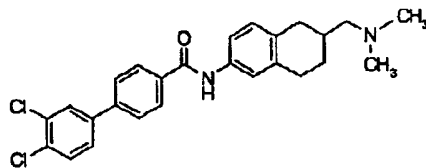


実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得
た。

融点：141-143 °C (洗浄溶媒：n-ヘキサン)

実施例16

3',4'-ジクロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-
5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニ
ル]-4-カルボキサミド
【化202】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (400 mg, 1.03 mmol)、3,4-ジクロロフェニルボロン酸 (50wt% THF-H₂O溶液, 0.473 ml, 1.24 mmol)、2N炭酸ナトリウム水溶液 (1.03 ml, 2.07 mmol) をジメトキシエタン50mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (35.8 mg, 0.031 mmol) を窒素雰囲気下に加え、90 °Cで15時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をア

ルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、n-ヘキサンで粉末化することにより表題化合物（204 mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.45 (3H, m), 2.83-2.99 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.26-7.77 (8H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 68.60; H, 5.80; N, 6.15.

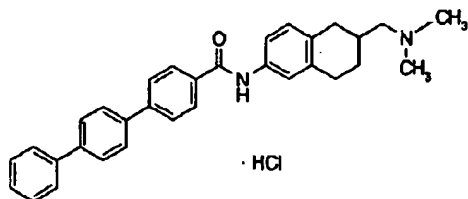
実験値：C, 68.42; H, 5.60; N, 5.92.

融点：143-145 °C（結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）

【0241】実施例17

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-フェニル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化203】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（400 mg, 1.03 mmol）、4-ヒドロキシフェニルボロン酸（1.25 g, 1.25 mmol）を用い、実施例16と同様にして表題化合物のフリー塩基体（35 mg）を得た。得られたフリー塩基体（30 mg）をメタノール10mlに溶解し1 N塩酸100 mlを加え攪拌した。反応液を濃縮しジエチルエーテルで粉末化し表題化合物（35.3 mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, フリー塩基) δ : 1.32 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.36 (3H, m), 2.74-2.94 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40-7.55 (5H, m), 7.73-7.91 (8H, m), 8.07 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.14 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 72.10; H, 7.00; N, 5.25.

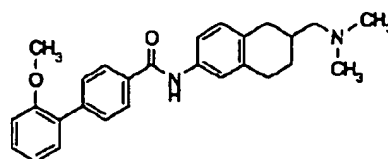
実験値：C, 71.81; H, 6.57; N, 5.08.

融点：220 °C（分解）（結晶化溶媒：メタノール-ジエチルエーテル）

実施例18

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化204】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（250 mg, 0.645 mmol）2-メトキシフェニルボロン酸（118 mg, 0.775 mmol）を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物（208 mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.23-2.47 (3H, m), 2.85 (3H, m), 3.83 (3H, s), 7.05 (3H, m), 7.34 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 77.89; H, 7.31; N, 6.73.

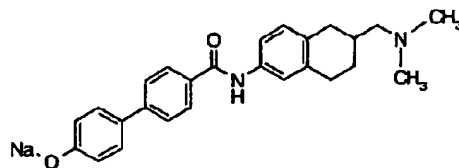
実験値：C, 77.86; H, 7.18; N, 6.79.

融点：155-157 °C（結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）

【0242】実施例19

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-オキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ナトリウム塩

【化205】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（250 mg, 0.645 mmol）、4-ヒドロキシフェニルボロン酸（107 mg, 0.775 mmol）を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物（117 mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.36 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.35 (3H, m), 2.77 (3H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.00 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.07 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 73.29; H, 6.48; N, 6.59.

実験値：C, 73.25; H, 6.18; N, 6.36.

融点：246-248 °C（結晶化溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル）

実施例20

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒ

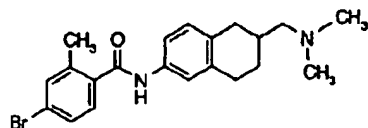
計算値：C, 56.96; H, 5.26; N, 6.64.

実験値：C, 57.09; H, 5.37; N, 6.55.

融点： 130-132 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)

実施例24

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド
【化210】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (293 mg, 1.43 mmol)、4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (370 mg, 1.72 mmol)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(418 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.88 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21-7.41 (6H, m).

元素分析値 C₂₁H₂₅BrN₂Oとして

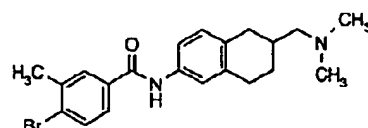
計算値：C, 62.85; H, 6.28; N, 6.98.

実験値：C, 63.10; H, 6.11; N, 6.97.

融点： 140-142 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)

【0245】実施例25

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド
【化211】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (300 mg, 1.47 mmol)、4-ブロモ-3-メチル安息香酸 (379 mg, 1.76 mmol)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(434 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.87 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (2H, s-like).

元素分析値 C₂₁H₂₅BrN₂Oとして

計算値：C, 62.85; H, 6.28; N, 6.98.

実験値：C, 62.84; H, 6.05; N, 6.93.

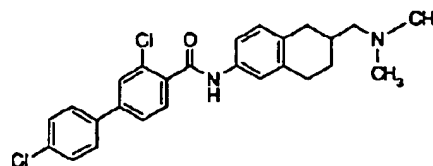
融点： 154-155 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキ

サン)

実施例26

3,4'-ジクロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化212】



実施例23で得た4-ブロモ-2-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.607 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (114 mg, 0.729 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(122 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.85 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, m), 7.43-7.63 (8H, m), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 C₂₆H₂₆Cl₂N₂Oとして

計算値：C, 68.87; H, 5.78; N, 6.18.

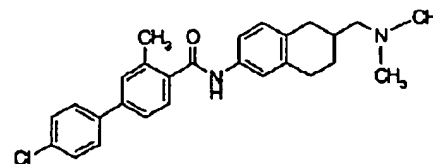
実験値：C, 68.61; H, 5.49; N, 6.10.

融点： 177-179 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0246】実施例27

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化213】



実施例24で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド (250 mg, 0.623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0.747 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(129 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.37-2.47 (3H, m), 2.56 (3H, s), 2.90 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (1H, m), 7.41 (6H, m), 7.53 (3H, m).

元素分析値 C₂₇H₂₉ClN₂O・H₂Oとして

計算値：C, 71.90; H, 6.93; N, 6.21.

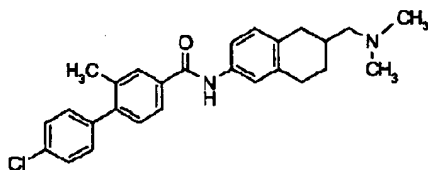
実験値: C, 71.92; H, 6.52; N, 5.92.

融点: 163-165 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例28

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化214】



実施例25で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド (250 mg, 0.623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0.747 mmol) を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (168 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.24-2.42 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.85 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.26 (4H, m), 7.43 (3H, m), 7.73 (3H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 74.28; H, 6.79; N, 6.42.

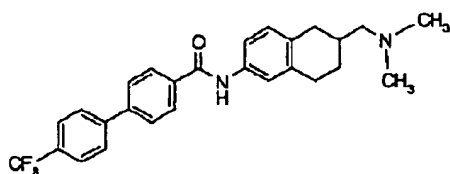
実験値: C, 74.27; H, 6.73; N, 6.27.

融点: 193-195 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0247】 実施例29

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'--(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化215】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (147 mg, 0.775 mmol) を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (194 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (6H, m), 7.80 (1H, m), 7.96 (2H, d, $J=$

8.4 Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C, 71.66; H, 6.01; N, 6.19.

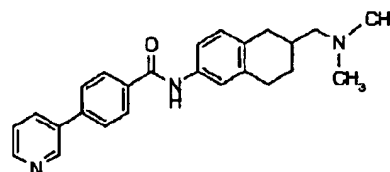
実験値: C, 71.44; H, 6.05; N, 6.09.

融点: 205-206 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

実施例30

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(3-ピリジニル)ベンズアミド

【化216】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-(3-ピリジル)-1,3,2,4-ジオキサボリナン (126 mg, 0.775 mmol) を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (194 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.85 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.30-7.47 (3H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.86-7.99 (4H, m), 8.64 (1H, m), 8.87 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 77.53; H, 7.08; N, 10.85.

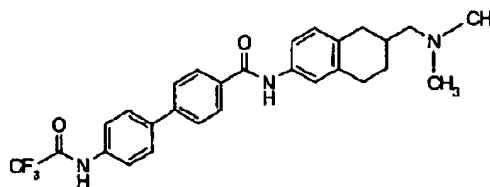
実験値: C, 77.42; H, 7.05; N, 10.58.

融点: 177-178 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

【0248】 実施例31

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'--[(トリフルオロアセチル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化217】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (1.00g, 2.58mmol)、4-トリフルオロアセトアミドフェニルボロン酸 (722 mg, 3.10 mmol) を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (1.02 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.26

(6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.69 (7H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 $C_{28}H_{28}F_3N_3O_2$ として

計算値: C, 67.87; H, 5.70; N, 8.48.

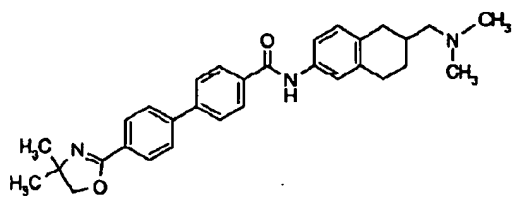
実験値: C, 67.70; H, 5.53; N, 8.42.

融点: 235-237 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例32

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化218】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニルボロン酸 (170 mg, 0.775 mmol) を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (238 mg) を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (7H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.41 (3H, m), 2.84 (3H, m), 4.14 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.68 (5H, m), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.03 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_3O_2 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 76.74; H, 7.35; N, 8.66.

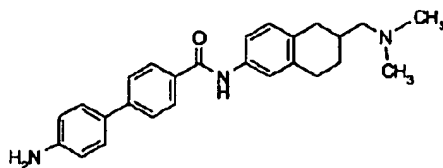
実験値: C, 76.70; H, 7.19; N, 8.49.

融点: 185-187 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0249】実施例33

4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化219】



実施例31で得た N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(トリフルオロアセチル)アミノ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサ

ミド (850 mg, 1.72 mmol) をメタノール (8 ml) とテトラヒドロフラン (4 ml) の混合液に懸濁させ、1 N 水酸化ナトリウム (3.4 ml) を加え、50 °C で16時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を水で粉末化し表題化合物 (685 mg) を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.31 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.34 (3H, m), 2.83 (3H, m), 5.36 (2H, s), 6.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (4H, m), 7.68 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.02 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{29}N_3O \cdot 1.1H_2O$ として

計算値: C, 74.47; H, 7.50; N, 10.02.

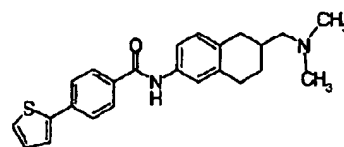
実験値: C, 74.39; H, 7.41; N, 9.82.

融点: 148-150 °C (結晶化溶媒: メタノール-水)

実施例34

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(2-チエニル)ベンズアミド

【化220】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-チエニルボロン酸 (99.1 mg, 0.775 mmol) を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (70 mg) を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.11 (2H, m), 7.29-7.45 (4H, m), 7.71 (3H, m), 7.87 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{24}H_{26}N_2OS$ として

計算値: C, 73.81; H, 6.71; N, 7.17.

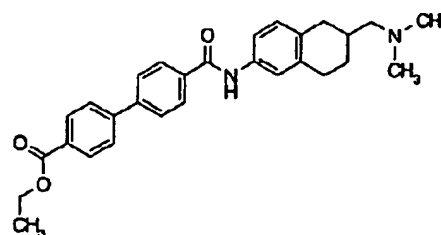
実験値: C, 73.49; H, 6.59; N, 7.14.

融点: 165-166 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0250】実施例35

エチル 4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

【化221】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)

メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズ
アミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-エトキシカルボニル
フェニルボロン酸 (150 mg, 0.775 mmol)を用い、実施
例16と同様の方法で表題化合物(202 mg)を白色粉末とし
て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.2
6 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.89 (3H, m), 4.41
(2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (1
H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.70 (4H, m), 7.80
(1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.14 (2H, d, $J=8.$
4 Hz).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値: C, 76.29; H, 7.06; N, 6.14.

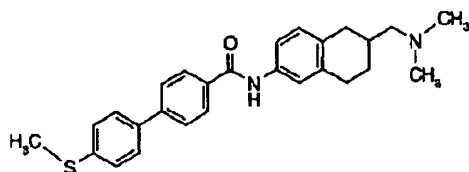
実験値: C, 76.25; H, 7.07; N, 6.09.

融点: 156-158 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイ
ソプロピルエーテル)

実施例36

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒ
ドロ-2-ナフタレニル]-4'-(メチルスルファニル)[1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化222】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)
メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズ
アミド (500 mg, 1.29 mmol)、4-メチルチオフェニルボ
ロン酸 (260 mg, 1.55 mmol)を用い、実施例16と同様の
方法で表題化合物(360 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.2
6 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2.94
(3H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.29-7.36 (3H,
m), 7.46 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2
H, d, $J=8.1$ Hz), 7.78 (1H, m), 7.92 (2H, d, $J=9.0$
Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 74.69; H, 7.04; N, 6.45.

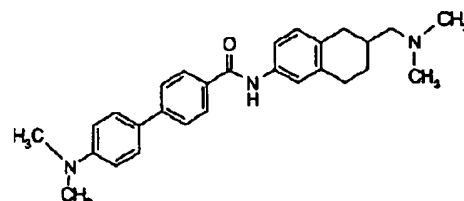
実験値: C, 74.63; H, 7.03; N, 6.11.

融点: 178-180 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイ
ソプロピルエーテル)

【0251】実施例37

4'-(N,N-ジメチルアミノ)-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)
メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化223】



実施例33で得た4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)
メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド (150 mg, 0.375 mmol)
、パラホルムアルデヒド (45.1 mg, 1.50 mmol) をメ
タノール (1 ml)とテトラヒドロフラン (1 ml)の混合液
に懸濁させ、シアノヒドロほう酸ナトリウム (94.4 m
g, 1.50 mmol) を加え、40 $^{\circ}\text{C}$ で18時間攪拌した。反
応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残査を
アルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エ
チル) にて精製後、イソプロピルエーテルで粉末化し表
題化合物 (13 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32 (1H, m), 1.90 (2H, m),
2.15 (6H, s), 2.15-2.35 (3H, m), 2.77 (3H, m), 2.97
(6H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.$
4 Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.63
(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.98 (2
H, d, $J=8.4$ Hz), 10.04 (1H, s).

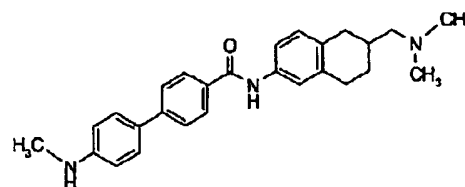
FABMS(pos) 428.2[M+H] $^{+}$

融点: 212-213 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイ
ソプロピルエーテル)

実施例38

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒ
ドロ-2-ナフタレニル]-4'-(メチルアミノ)[1,1'-ビフェ
ニル]-4-カルボキサミド

【化224】



実施例33で得た4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)
メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド (150 mg, 0.375 mmol)
、パラホルムアルデヒド (15.0 mg, 0.50 mmol)、シ
アノヒドロほう酸ナトリウム (31.5 mg, 0.50 mmol) を
用い、実施例37と同様の方法で表題化合物を白色粉末と
して得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32 (1H, m), 1.89 (2H, m),
2.15 (6H, s), 2.15-2.31 (3H, m), 2.72 (7H, m), 5.94
(1H, m), 6.64 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.$
7 Hz), 7.49 (4H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.97
(2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.02 (1H, s).

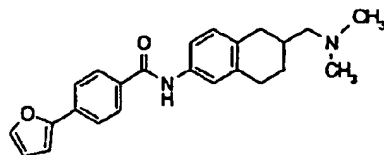
FABMS(pos) 414.3[M+H]⁺

融点: 163-165 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0252】実施例39

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(2-フリル)ベンズアミド

【化225】



実施例15で得た4-プロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-フリルボロン酸 (86.7 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (67 mg) を白色粉末として得た。

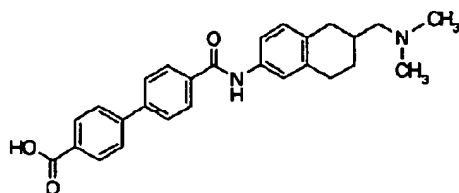
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.88 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (4H, m), 7.41 (1H, m), 7.60-7.74 (5H, m).

FABMS(pos) 375.2[M+H]⁺

実施例40

4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

【化226】



実施例35で得たエチル4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (100 mg, 0.219 mmol) をエタノール (3 ml) と水 (0.5 ml) の混合溶液に溶解し、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.329 ml) を室温に加え、90 °Cで5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加えた後1 N塩酸 (0.329 ml) を加えて攪拌した。析出した粗生成物を濾取し水洗し、表題化合物 (89 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.34 (1H, m), 1.91 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.24-2.30 (3H, m), 2.81 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (1H, s), 7.89 (4H, m), 8.07 (4H, m), 10.18 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂O₃・2H₂Oとして

計算値: C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03.

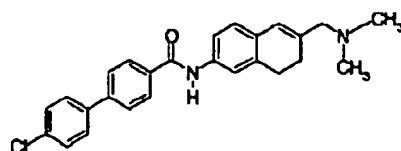
実験値: C, 69.57; H, 7.01; N, 5.93.

融点: 143 °C (分解) (結晶化溶媒: 水)

【0253】実施例41

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化227】



1) 文献既知の方法 (ジャーナル オブ オーガニックケミストリー 27, 70(1962)) に従って合成した6-アセトアミド-1-テトラロン (5.0 g, 0.0246 mol) をDMFジエチルアセタール50mlに溶解し110°Cで2時間攪拌した。析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン (4.98 g) を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.79-2.83 (2H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.11 (6H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (1H, s).

融点: 207-210 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

2) 得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン (4.50 g, 0.0173 mol) をメタノール (50 ml) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (6.56 g, 0.173 mol) を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣にテトラヒドロフラン30ml, 2N塩酸30mlを加え16時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチル、2 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=30:70) にて精製し、6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (1.60 g) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.74 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.95 (2H, s), 3.57-3.72 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6.46-6.48 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8.7 Hz).

3) 得られた6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (1.00 g, 0.005 mol)、4-クロロビフェニルカルボン酸 (2.31 g, 0.01 mol) を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物 (1.12 g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7), 7.48 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{26}H_{25}ClN_2O$ として

計算値: C, 74.90; H, 6.04; N, 6.72.

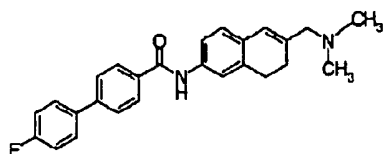
実験値: C, 74.64; H, 6.14; N, 6.56.

融点: 204-207 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0254】実施例42

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化228】



実施例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (936 mg, 4.62 mmol)、4-フルオロビフェニルカルボン酸 (1.00g, 4.62 mmol)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(990 mg)を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.56-7.61 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.5 Hz).

元素分析値 $C_{26}H_{25}FN_2O$ として

計算値: C, 77.97; H, 6.29; N, 6.99.

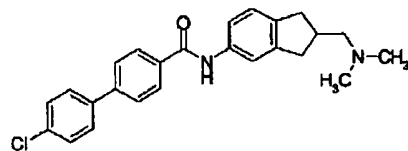
実験値: C, 77.90; H, 6.23; N, 6.58.

融点: 190-193 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0255】実施例43

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化229】



参考例48で得たN-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド (48.9mg, 0.210mmol) に濃塩酸 (1ml) を加え、110°Cで2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (30mg)を得た。

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.16 (6H, s), 2.22 (2H, d, J

= 6.7 Hz), 2.61 (4H, m), 2.97 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.17 (1H, s).

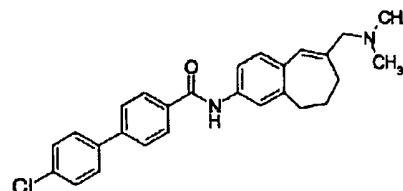
FAB(pos) 405.1 $[M+H]^+$

融点: 192-194°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例44

4'-クロロ-N-[8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化230】



参考例50で得た8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

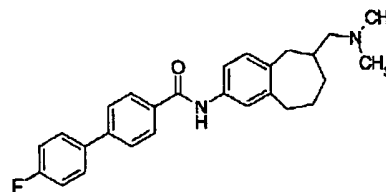
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.96-2.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.39 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.79-2.85 (2H, m), 2.96 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40-7.52 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 183-185°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0256】実施例45

4'-フルオロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化231】



参考例51で得た6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.40-1.68 (3H, m), 1.85-2.20 (10H, m), 2.55-2.92 (4H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.56-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{27}H_{29}FN_2O$ として

計算値：C, 77.85; H, 7.02; N, 6.73.

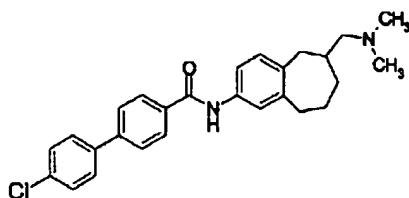
実験値：C, 78.18; H, 7.09; N, 6.74.

融点： 167-169℃ (結晶化溶媒：ジエチルエーテル)

実施例 4 6

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化232】



参考例 5 1 で得た6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.67 (3H, m), 1.85-2.20 (10 H, m), 2.55-2.92 (4H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35-7.46 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

元素分析値 C₂₇H₂₉ClN₂O として

計算値：C, 74.90; H, 6.75; N, 6.47.

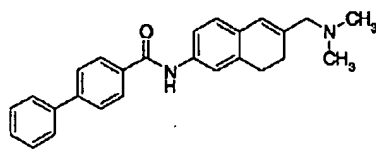
実験値：C, 74.77; H, 6.65; N, 6.43.

融点： 173-175℃ (結晶化溶媒：ジエチルエーテル)

【0257】実施例 4 7

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化233】



実施例 4 1 の 2) で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.98 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32-7.94 (12H, m).

元素分析値 C₂₆H₂₆N₂O として

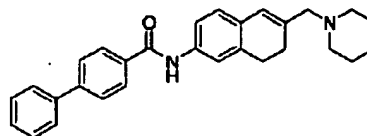
計算値：C, 81.64; H, 6.85; N, 7.32.

実験値：C, 81.65; H, 6.79; N, 6.91.

融点： 173-175℃ (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 4 8

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化234】



参考例 5 2 で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

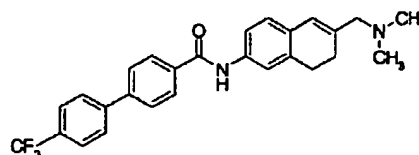
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.46-1.59 (6H, m), 2.31-2.36 (6H, m), 2.84 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.02 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37-7.50 (4H, m), 7.63 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点： 156-158℃ (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0258】実施例 4 9

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-トリフルオロメチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化235】



実施例 4 1 の 2) で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

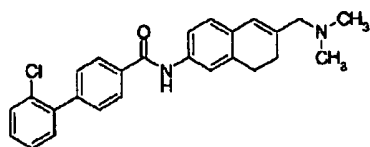
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.34 (d, J = 5.1 Hz), 2.86 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.70-7.79 (6H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点： 214-216℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 5 0

2'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化236】



実施例 4 1 の 2) で得た 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (d, $J = 5.1$ Hz), 2.85 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.00 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31-7.57 (8H, m), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ として

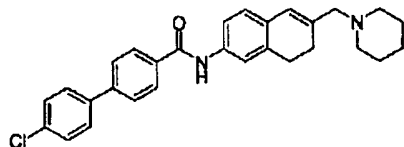
計算値: C, 74.90; H, 6.04; N, 6.72

実験値: C, 74.49; H, 5.65; N, 6.06.

融点: 145-147 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

【0259】実施例 5 1

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化 2 3 7】



参考例 5 6 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (225 mg)、ピペリジン (0.16 ml) とジイソプロピルエチルアミン (0.282 ml) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) を室温で 15 時間攪拌した後、120°C で 2 時間加熱した。反応液を濃縮して得られた残さを水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: テトラヒドロフラン:*n*-ヘキサン=1:5) にて精製し、テトラヒドロフラン-*n*-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (110 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.61 (6H, m), 2.30-2.36 (6H, m), 2.83 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.02 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36-7.49 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.93 (2

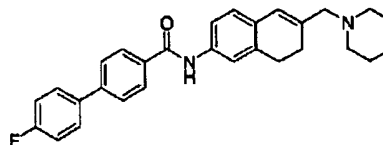
H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点: 209-211 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-*n*-ヘキサン)

実施例 5 2

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 2 3 8】



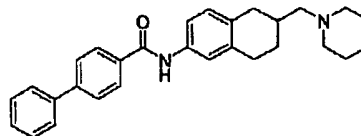
参考例 5 2 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.58 (6H, m), 2.29-2.37 (6H, m), 2.82 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.01 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.98-7.93 (12H, m).

融点: 190-192 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-*n*-ヘキサン)

【0260】実施例 5 3

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化 2 3 9】



参考例 5 3 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

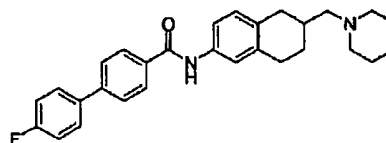
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.60 (8H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.24-2.44 (5H, m), 2.82-2.93 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7.38-7.65 (6H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 161-162 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-*n*-ヘキサン)

実施例 5 4

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 2 4 0】



参考例 5 3 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36-1.52 (8H, m), 2.29-2.31 (2H, m), 2.24-2.45 (6H, m), 2.82-2.93 (3H, m), 7.08-7.33 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.57-7.66 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.92 (2H, J = 8.1 Hz).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 78.70; H, 7.08; N, 6.33.

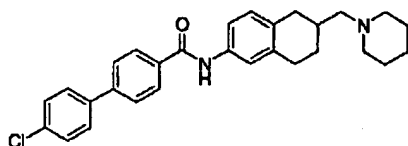
実験値: C, 78.40; H, 7.09; N, 6.09.

融点: 179-181 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0261】実施例 5 5

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 2 4 1】



参考例 5 3 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

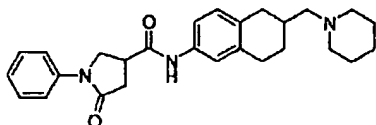
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.71 (8H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.25-2.45 (6H, m), 2.83-2.93 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30-7.32 (1H, m), 7.43-7.45 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 202-203 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 5 6

5-オキソ-1-フェニル-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル]-3-ピロリジンカルボキサミド

【化 2 4 2】



参考例 5 3 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03-3.33 (22H, m), 3.97 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 6.8, 7.1 Hz), 6.91-7.63 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ として

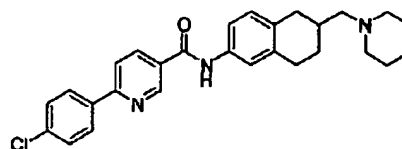
計算値: C, 75.14; H, 7.71; N, 9.74.

実験値: C, 75.01; H, 7.33; N, 9.43.

融点: 162-164 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0262】実施例 5 7

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル]ニコチンアミド
 【化 2 4 3】



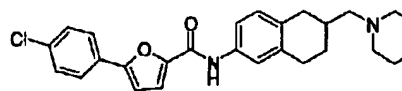
参考例 5 3 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-2.40 (16H, m), 2.82-2.92 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.48 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 9.11 (1H, s).

融点: 193-195 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 5 8

5-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル]-2-フラミド
 【化 2 4 4】



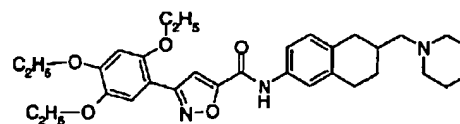
参考例 5 3 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.61 (7H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.24-2.43 (7H, m), 2.80-2.92 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.32-7.42 (4H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, s).

【0263】実施例 5 9

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル]-3-(2,4,5-トリエトキシフェニル)-5-イソキサゾールカルボキサミド

【化 2 4 5】



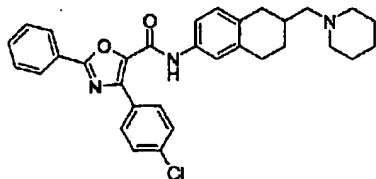
参考例 5 3 で得た 6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.60 (18H, m), 1.97-2.36 (7H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 4.06-4.18 (6H, m), 6.58 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.16 (1H, s).

実施例 6 0

4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド

【化246】

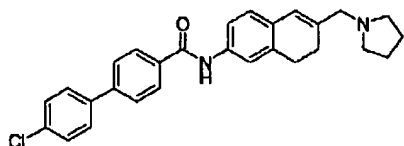


参考例53で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.58 (7H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.22-2.35 (7H, m), 2.70-2.95 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25-7.51 (7H, m), 8.04-8.32 (5H, m).

【0264】実施例61

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化247】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

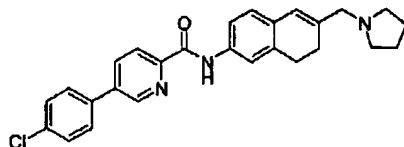
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 (4H, s), 2.35 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.52 (4H, s), 2.84 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39-7.56 (6H, m), 7.66 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

融点: 185-187 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例62

5-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-2-ピリジンカルボキサミド

【化248】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うこと

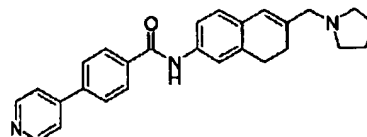
により、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (6H, s), 2.37 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.52 (4H, s), 2.87 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.48-7.61 (6H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.78 (1H, s), 9.95 (1H, s).

【0265】実施例63

4-(4-ピリジニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化249】



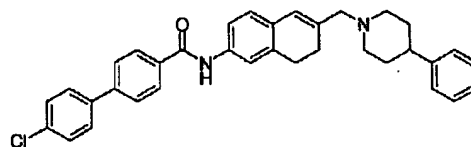
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.83 (6H, m), 2.35 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.53 (4H, s), 2.73 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.71-7.78 (4H, m), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例64

4'-クロロ-N-[6-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化250】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

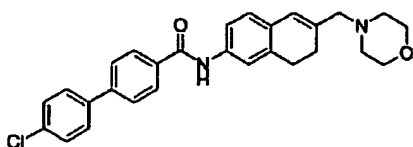
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-2.10 (6H, m), 2.37 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.47-2.54 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.03-3.10 (2H, m), 3.10 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19-7.57 (11H, m), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 228-230 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0266】実施例65

4'-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化251】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

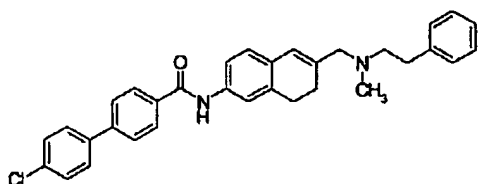
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.45 (4H, s), 2.84 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36-7.57 (6H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 194-196 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例66

4'-クロロ-N-[6-[[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化252】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

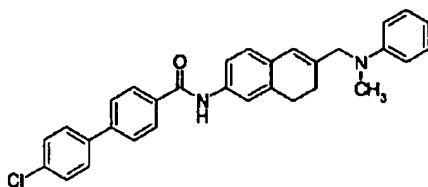
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25-2.32 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.60-2.66 (2H, m), 2.77-2.83 (4H, m), 3.10 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.93-7.95 (16H, m).

融点: 173-175 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0267】実施例67

4'-クロロ-N-[6-[[メチルアニリノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化253】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボ

キサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

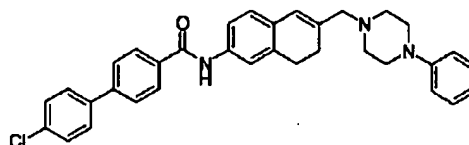
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.30 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.00 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.74-7.95 (14H, m).

融点: 177-179 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例68

4'-クロロ-N-[6-[[4-フェニル-1-ピペラジニル]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化254】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

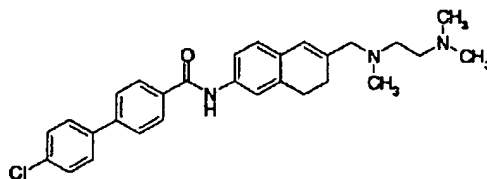
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.62 (4H, s), 2.86 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.13 (2H, s), 3.22 (4H, s), 6.39 (1H, s), 6.85-7.95 (16H, m).

融点: 228-230 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0268】実施例69

4'-クロロ-N-[6-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチル]アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化255】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

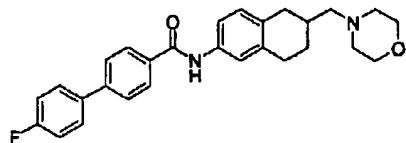
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.44-2.50 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.07 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37-7.57 (6H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (1H, s),

7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz).
融点: 156-158 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例 7 0

4'-フルオロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化256】



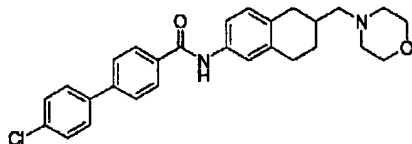
参考例 5 7 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.29-2.45 (7H, m), 2.80-2.92 (3H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 7.07-7.33 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.56-7.66 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 188-190 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0269】実施例 7 1

4'-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化257】



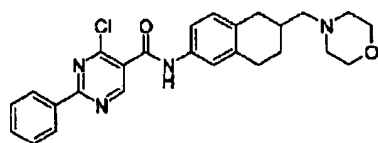
参考例 5 7 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.32-2.45 (7H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 7.10-7.92 (12H, m).

融点: 216-218 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 7 2

4-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド

【化258】



参考例 5 7 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-

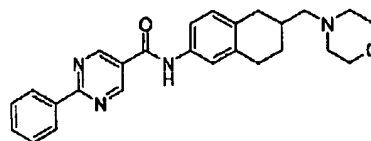
テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.50 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29-2.45 (7H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 3.73 (4H, t, J = 4.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, s), 7.49-7.56 (3H, m), 8.25 (1H, s), 8.48 (2H, d, J = 6.6 Hz), 9.20 (1H, s)

【0270】実施例 7 3

N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド

【化259】



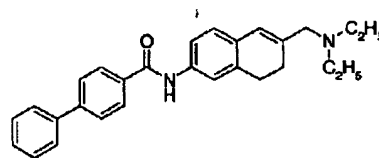
実施例 7 2 で得た 4-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミドを用いて、参考例 4 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.21-1.30 (1H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.28-2.44 (7H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.73 (4H, t, J = 4.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.51-7.53 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.50 (2H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 9.21 (2H, s)

実施例 7 4

N-[6-[(ジエチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化260】



参考例 5 8 で得た N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

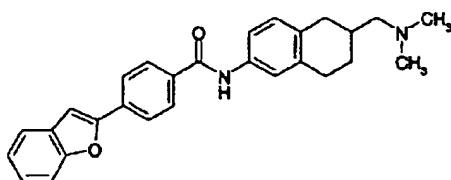
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.33 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.53 (4H, q, J = 7.2 Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.11 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37-7.50 (5H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点: 153-155 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0271】実施例 7 5

4-(2-ベンゾ[b]フラニル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化261】



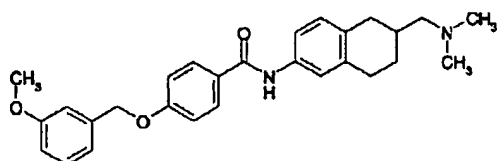
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：192-194 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)

実施例76

4-(3-メトキシベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化262】



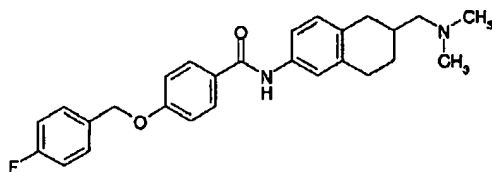
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：102-104 °C (結晶化溶媒：イソプロピルエーテル)

【0272】実施例77

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化263】



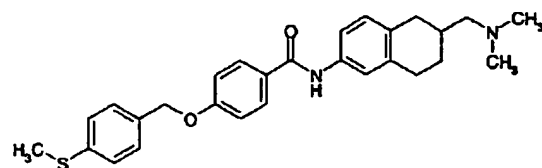
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：165-167 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン)

実施例78

4-[4-(メチルスルファニル)ベンジルオキシ]-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化264】



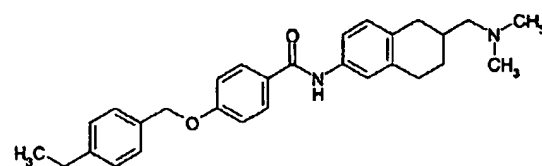
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：162-163 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン)

【0273】実施例79

4-(4-エチルベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化265】



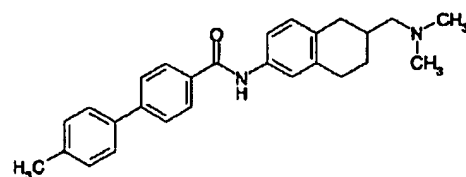
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：120-122 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)

実施例80

(4'-メチルビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化266】



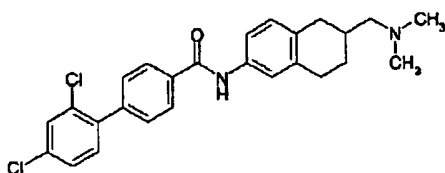
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：181-182 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)

【0274】実施例81

(2',4'-ジクロロビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化267】



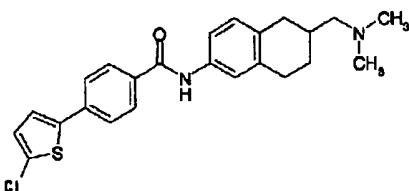
6-アミノ-2-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)テトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：188-189 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン)

実施例 8 2

4-(5-クロロ-2-チエニル)-N-[2-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化268】



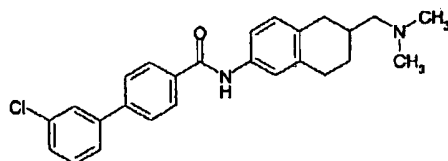
6-アミノ-2-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)テトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：167-169 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)

【0275】実施例 8 3

(3'-クロロビフェニル-4-イル)-N-[2-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化269】



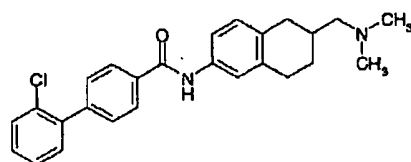
6-アミノ-2-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)テトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：138-139 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)

実施例 8 4

(2'-クロロビフェニル-4-イル)-N-[2-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化270】



6-アミノ-2-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)テトラリ

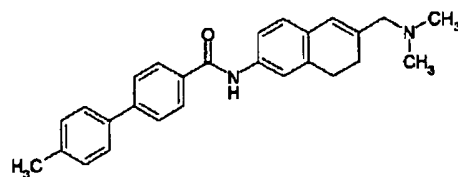
ン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：176-177 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン)

【0276】実施例 8 5

4'-メチル-N-[6-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化271】



実施例41の2)で得た6-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.41 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.98 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz).

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂Oとして

計算値: C, 81.78; H, 7.12; N, 7.06

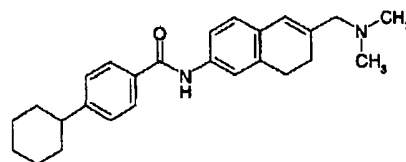
実験値: C, 81.51; H, 7.22; N, 6.93

融点: 195-196 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 8 6

4-シクロヘキシル-N-[6-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化272】



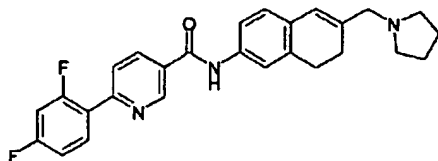
実施例41の2)で得た6-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.52 (4H, m), 1.71-1.96 (6H, m), 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.50-2.62 (1H, m), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (1H, brs), 7.75 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 179-181 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0277】実施例87

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[6-[(1-ピロリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド
【化273】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81 (4H, m), 2.37 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.54 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.04 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, m), 8.13 (1H, m), 8.24 (1H, m), 9.16 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₆F₂N₃Oとして

計算値: C, 72.79; H, 5.66; N, 9.43

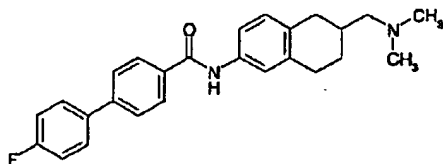
実験値: C, 72.65; H, 5.52; N, 9.73

融点: 169-170 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例88

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化274】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.36 (6H, s), 2.85-2.94 (3H, m), 7.13 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz).

元素分析値 C₂₆H₂₇N₂Oとして

計算値: C, 77.58; H, 6.76; N, 6.96

実験値: C, 77.72; H, 6.49; N, 6.79

融点: 184-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0278】実施例89

(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド および(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

実施例88で得た4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (2.00g) をキラルカラム (ダイセル社CHIRALCEL OD 50mmD×500mmL; 移動相 n-ヘキサン:エタノール=85:15) を用いた分取HPLCにて光学分割を行い、(+)-体 (1.00g; 99.8%ee)、および(-)-体 (0.89g; >99.9%ee) を粉末として得た。得られた粉末を、それぞれ酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶して、表題化合物の(+)-体 (855mg) および(-)-体 (754mg) を得た。両化合物の比旋光度は以下のとおりである。

(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

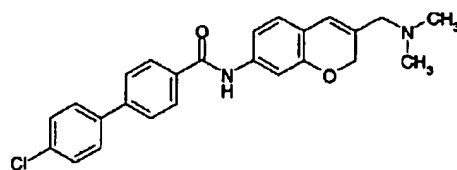
比旋光度: [α]_D = +50.8° C=0.494% (メタノール)

(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

比旋光度: [α]_D = -51.2° C=0.492% (メタノール)

実施例90

4'-クロロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化275】



参考例59で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

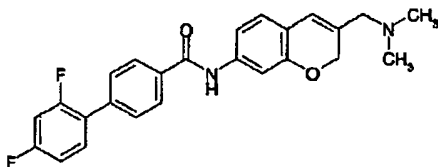
融点: 199-208 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

ーテル)

【0279】実施例91

2',4'-ジフルオロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化276】



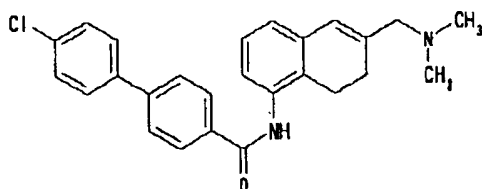
参考例59で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.80-7.10 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, brs), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz).
融点: 200-204 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0280】実施例92

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-1-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化277】



参考例60で得られた6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-1-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様に表題化合物を得た。

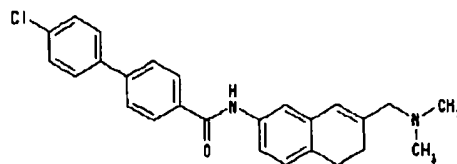
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (6H, s), 2.36 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.61 (2H, m), 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4 Hz).

融点: 193-195 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例93

4'-クロロ-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化278】



参考例61で得られた7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法により表題化合物を白色粉末として得た。

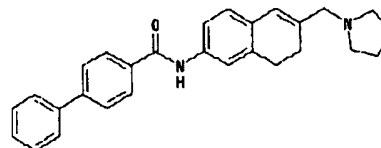
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.82 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.00 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, brs), 7.97 (2H, d, J=8.4 Hz).

融点: 167-169 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0281】実施例94

N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化279】



参考例54で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様に表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.90 (4H, m), 2.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.45-2.60 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.27-7.55 (5H, m), 7.63 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 C₂₈H₂₆N₂Oとして

計算値: C, 82.32; H, 6.91; N, 6.86.

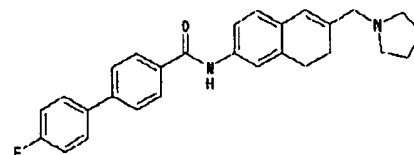
実験値: C, 81.99; H, 6.69; N, 6.91.

融点: 176-177 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例95

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化280】



参考例54で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.90 (4H, m), 2.35 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 2.45-2.60 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.16 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.48 (1H, brs), 7.56-7.61 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 78.85; H, 6.38; N, 6.57.

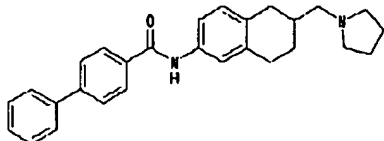
実験値: C, 78.75; H, 6.39; N, 6.45.

融点: 189-192 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0282】実施例96

N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化281】



参考例55で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.30-7.55 (4H, m), 6.43 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.70 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C, 81.91; H, 7.37; N, 6.82.

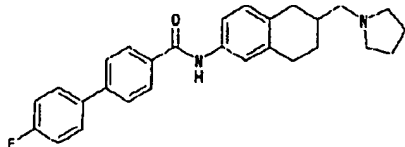
実験値: C, 81.53; H, 7.25; N, 6.86.

融点: 144-146 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例97

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化282】



参考例55で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.15 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.44 (1H, brs), 7.56-7.61 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 78.48; H, 6.82; N, 6.54.

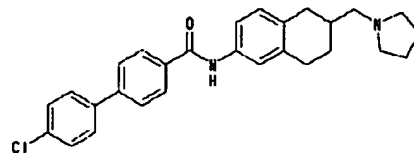
実験値: C, 78.18; H, 6.60; N, 6.60.

融点: 185-189 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0283】実施例98

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化283】



参考例55で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.57; H, 6.57; N, 6.30.

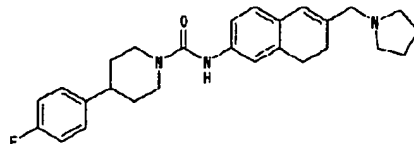
実験値: C, 75.26; H, 6.68; N, 6.15.

融点: 206-209 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例99

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化284】



参考例54で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 50mg (0.22mmol)、ピロリジン 35mg (0.44mmol)をテトラヒドロフラン 3mlに溶解し、氷冷下、クロロ炭酸フェニル 38mg (0.24mol)を加えた。10分間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物にジメチ

ルスルホキシド5mlを加えた。室温下、攪拌しながら4-フルオロフェニルピペリジン塩酸塩 57mg (0.26mmol)、4規定水酸化ナトリウム水溶液 0.066ml (0.26mmol)を加え、30分間攪拌した。酢酸エチル、水を加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加えた。晶出物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド 48mgを白色粉末として得た。

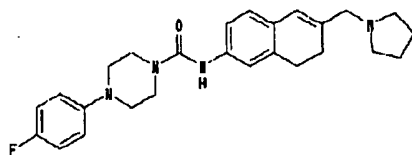
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.70 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.33 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.51 (4H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.16 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.32 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.92-7.09 (4H, m), 7.15-7.20 (3H, m).

融点: 182-185 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0284】実施例100

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペラジンカルボキサミド

【化285】



参考例54で得られた6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンと4-フルオロフェニルピペラジンをを用いて、実施例99と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.51 (4H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.13-3.16 (4H, m), 3.16 (2H, s), 3.63-3.66 (4H, m), 6.30 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.88-7.08 (6H, m), 7.19 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}$ として

計算値: C, 71.86; H, 7.19; N, 12.89.

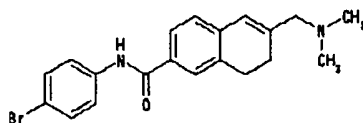
実験値: C, 71.68; H, 7.35; N, 12.65.

融点: 179-181 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0285】実施例101

N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド

【化286】



1) 文献既知の方法 (シンセテック コミュニケーション

ズ, 23(21), 2965 (1993))により合成した6-シアノ-1-テトラロン 1.30g (7.59mmol)を、濃塩酸 10mlと酢酸 20mlの混合溶液に溶解し、120°Cで16時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチルと水を加えて抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物を酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)で洗浄して、5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 1.10gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15-2.23 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.04-3.07 (2H, m), 8.01-8.03 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

2) 1)で得られた5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸1.00g (5.26mmol)と4-ブロモアニリン 0.90g (5.26mmol)を用いて、実施例1と同様にしてN-(4-ブロモフェニル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 1.21gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14-2.23 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 3.03-3.07 (2H, m), 7.48-7.58 (4H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

3) 2)で得られたN-(4-ブロモフェニル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 1.10g (3.19mmol)をジメチルホルムアミドジエチルアセター 30mlに溶解し、4時間加熱還流した。晶出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 1.21gを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-2.87 (4H, m), 3.07 (6H, m), 7.46-7.72 (7H, m), 7.91 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.53 (1H, s).

4) トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 398mg (1.87mmol)を、氷冷下、酢酸40mlとテトラヒドロフラン 10mlの混合溶液に溶解し、3)で得られたN-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 500mg (1.25mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液を室温下、減圧濃縮し、残留物に2-プロパノール 50mlを加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 142mg (3.75mmol)を加えた。2時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分液し、有機層を濃縮した。残留物を酢酸 20mlと濃塩酸 20mlの混合溶液に溶解し、70°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に4規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、溶出物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 234mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 2.38 (2H, t, $J=8$.

1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.02 (2H, s), 6.42 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.61 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.76 (1H, s).

元素分析値 $C_{20}H_{21}BrN_2O$ として

計算値: C, 62.35; H, 5.49; N, 7.27.

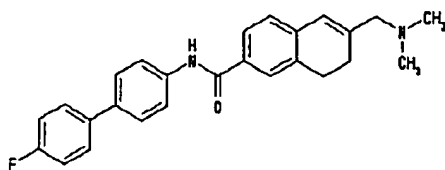
実験値: C, 61.98; H, 5.43; N, 7.07.

融点: 175-179 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0286】実施例102

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-N-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド

【化287】



実施例101で得られたN-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 170mg (0.44mmol)と4-フルオロフェニルボロン酸 74mg (0.53mmol)を用いて、実施例16と同様の方法により、表題化合物 24mgを白色粉末として得た。

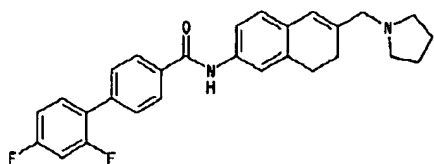
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27 (6H, s), 2.39 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.02 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.09-7.16 (3H, m), 7.52-7.73 (8H, m), 7.81 (1H, s).

融点: 200-204 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例103

2',4'-ジフルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化288】



参考例54で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.75-1.90 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.45-2.60 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.92-7.03 (3H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=

8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{28}H_{26}F_2N_2O$ として

計算値: C, 75.66; H, 5.90; N, 6.30.

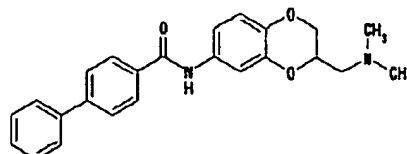
実験値: C, 75.36; H, 5.92; N, 6.10.

融点: 165-167 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0287】実施例104

N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-6-イル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化289】



参考例62で得られたN,N-ジメチル-N-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33 (6H, s), 2.48-2.66 (2H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.27-4.31 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.31-7.32 (1H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_3$ として

計算値: C, 74.21; H, 6.23; N, 7.21.

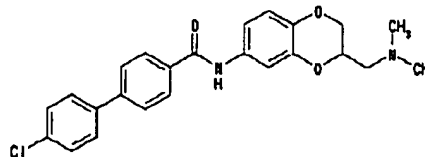
実験値: C, 74.17; H, 6.23; N, 7.01.

融点: 124-126 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例105

4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-6-イル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化290】



参考例62で得られたN,N-ジメチル-N-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33 (6H, s), 2.50-2.67 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.28-4.31 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.03-7.06 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=

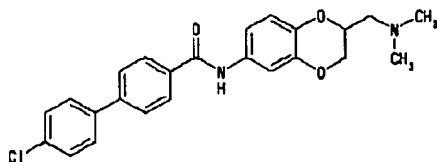
=8.1 Hz).

融点: 158-159 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0288】実施例106

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化291】



参考例63で得られたN,N-ジメチル-N-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (6H, s), 2.46-2.67 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.02-7.05 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.70 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 C₂₄H₂₃ClN₂O₃として

計算値: C, 68.16; H, 5.48; N, 6.62.

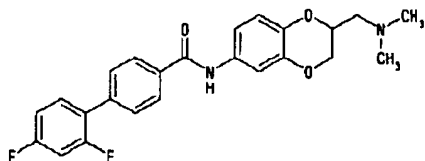
実験値: C, 68.09; H, 5.29; N, 6.57.

融点: 215-217 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例107

2',4'-ジフルオロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化292】



参考例63で得られたN,N-ジメチル-N-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (6H, s), 2.50-2.63 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.91-7.03 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 C₂₄H₂₂F₂N₂O₃として

計算値: C, 67.91; H, 5.22; N, 6.60.

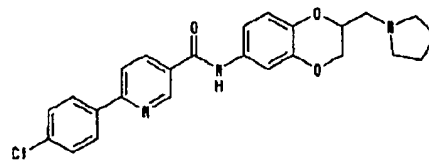
実験値: C, 67.75; H, 5.09; N, 6.48.

融点: 209-210 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0289】実施例108

6-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル]ニコチンアミド

【化293】



参考例64で得られた1-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81 (4H, m), 2.50-2.63 (4H, m), 2.75-2.77 (2H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.72 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.20-8.25 (1H, m), 9.10 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₄ClN₃O₃として

計算値: C, 66.74; H, 5.38; N, 9.34.

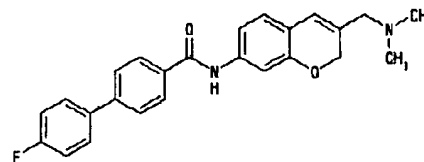
実験値: C, 66.66; H, 5.46; N, 9.11.

融点: 218-220 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例109

N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化294】



参考例59で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.13-7.22 (4H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 C₂₅H₂₃FN₂O₂として

計算値: C, 74.61; H, 5.76;

N, 6.96.

実験値: C, 74.35; H, 5.68;

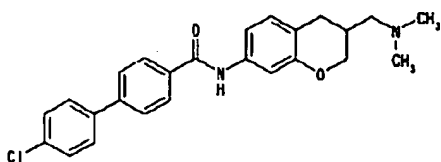
N, 6.74.

融点: 192-195 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0290】実施例110

4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化295】



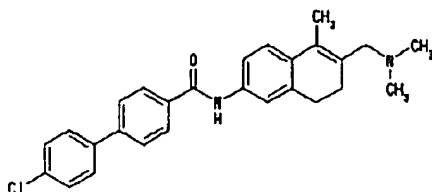
参考例65で得られたN-[(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イル)メチル]-N,Nジメチルアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 2.27 (3H, m), 2.47-2.51 (1H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 4.28-4.32 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.44 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

実施例111

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化296】



参考例66で得られた6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.31-2.37 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.08 (2H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.44-7.48 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.25; H, 6.31; N, 6.50.

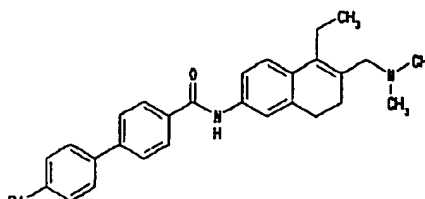
実験値: C, 74.86; H, 6.20; N, 6.42.

融点: 199-204 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0291】実施例112

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-エチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化297】



参考例67で得られた6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-エチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.27 (6H, s), 2.31-2.37 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.71-2.76 (2H, m), 3.08 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.43-7.49 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.57; H, 6.57; N, 6.30.

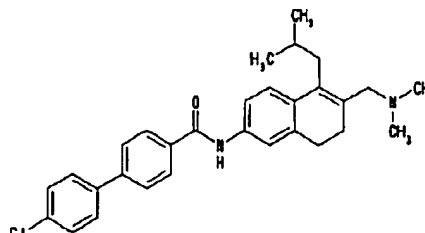
実験値: C, 75.41; H, 6.34; N, 6.23.

融点: 201-204 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例113

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-イソブチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化298】



参考例68で得られた6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-イソブチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.73-1.78 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.34 (2H, m), 2.50 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 2.74 (2H, m), 3.13 (2H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.45-7.48 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 76.17; H, 7.03; N, 5.92.

実験値: C, 75.91; H, 7.19; N, 5.72.

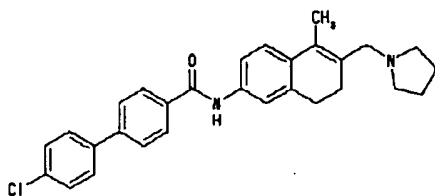
融点: 159-162 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0292】実施例114

4'-クロロ-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8

-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化299】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

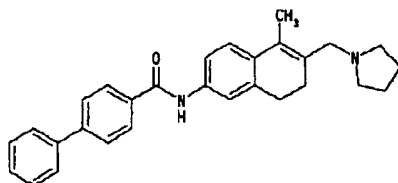
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.54 (4H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.28 (2H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.45-7.48 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 190-192 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例115

N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化300】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

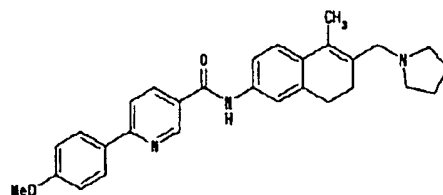
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.35-2.40 (2H, m), 2.53 (4H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 3.28 (2H, s), 7.26-7.28 (1H, m), 7.40-7.50 (5H, m), 7.62 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 169-170 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0293】実施例116

6-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化301】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.35-2.40 (2H, m), 2.53 (4H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.45-7.47 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.18-8.21 (1H, m), 9.09 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ として

計算値: C, 76.79; H, 6.89; N, 9.26.

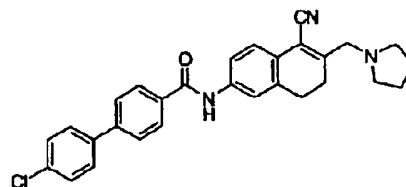
実験値: C, 76.46; H, 6.64; N, 9.09.

融点: 165-167 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例117

4'-クロロ-N-[5-シアノ-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化302】



参考例70で得られた6-アミノ-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリルと4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.56 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.49 (2H, s), 7.32 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56-7.87 (6H, m), 8.07 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.40 (1H, s).

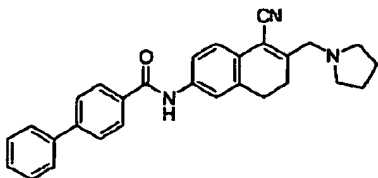
FABMS(pos) 468.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 191-192 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0294】実施例118

N-[5-シアノ-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化303】



参考例 70 で得られた 6-アミノ-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリルと [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.81 (4H, m), 2.62 (6H, m), 2.88 (2H, m), 3.56 (2H, s), 7.41 (2H, m), 7.46 (3H, m), 7.64 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.73 (3H, m), 7.88 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 8.1 Hz).

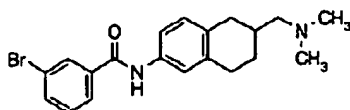
FABMS(pos) 434.2 [M+H] $^+$

融点: 168-170 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例 119

3-ブロモ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化304】



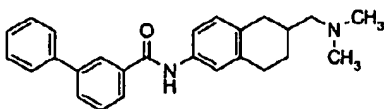
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンと 3-ブロモ安息香酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.31 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.17 (6H, s), 2.17-2.35 (3H, m), 2.77 (3H, m), 7.04 (1H, d, J =8.4 Hz), 7.49 (3H, m), 7.79 (1H, d, J =8.1 Hz), 7.94 (1H, d, J =7.8 Hz), 8.13 (1H, s), 10.20 (1H, s).

【0295】実施例 120

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化305】



実施例 119 で得られた 3-ブロモ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミドとフェニル硼酸を用いて、実施例 16 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.43 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.81 (6H, s), 2.88 (3H, m), 3.09 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.42-7.65 (6H, m), 7.78-7.95 (4H, m), 8.22 (1H, s), 10.27 (1H, s).

s).

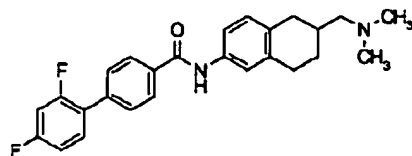
FABMS(pos) 385.2 [M+H] $^+$

融点: 145-148 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 121

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化306】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンと 2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

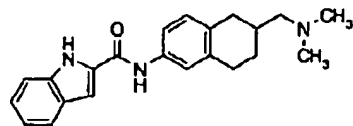
^1H NMR (CDCl $_3$) δ : 1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.23-2.30 (3H, m), 2.86 (3H, m), 6.96 (2H, m), 7.09 (1H, d, J =8.1 Hz), 7.30 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.61 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, m).

融点: 162-163 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0296】実施例 122

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド

【化307】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンと 1H-インドール-2-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.32 (1H, m), 1.91 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.16-2.35 (3H, m), 2.78 (3H, m), 7.06 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.44 (4H, m), 7.66 (1H, d, J =8.1 Hz), 10.05 (1H, s), 11.68 (1H, s).

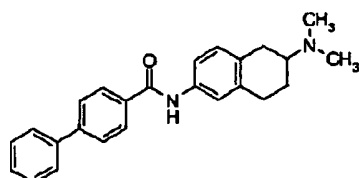
FABMS(pos) 348.2 [M+H] $^+$

融点: 190-192 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 123

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化308】



参考例 7 2 で得られた N-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (10mg, 0.029mmol) と、2 規定ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.146ml, 0.293mmol) を、酢酸-テトラヒドロフラン (1 : 1) 溶液 (0.5ml) に加え、50℃で 15 分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (31mg, 0.146mmol) を加え、50℃で 2 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸ナトリウムを加え、塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナ B のカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (1.6mg) を得た。

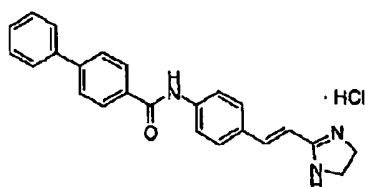
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.68 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.40 (6H, s), 2.78 (5H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32-7.50 (5H, m), 7.62 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

FABMS(pos) 371.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0297】実施例 1 2 4

N-[4-[(E)-2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]フェニル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化309】



参考例 7 5 で得られた N-[4-[(E)-2-シアノエテニル]フェニル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (250mg, 0.771mmol) のエタノール懸濁液に、10.1N 塩化水素-エタノール溶液 (30ml) を室温で加え、16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、エタノールを再度加え、エチレンジアミン (0.155ml, 2.31mmol) を室温で加え、16 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した粗生成物を、水とクロロホルムで洗浄した。これをメタノールに溶解し 1N 塩酸 (4ml) を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に少量の水を加え、表題化合物 (124mg) を無色粉末として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, フリー塩基) δ : 3.33 (4H, m), 6.61 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.52 (5H, m), 7.83 (6H, m), 8.07 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)

z).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

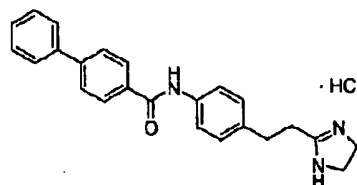
計算値 : C, 66.89; H, 5.85; N, 9.75.

実験値 : C, 67.16; H, 6.10; N, 10.03.

実施例 1 2 5

N-[4-[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]フェニル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化310】



実施例 1 2 4 で得られた N-[4-[(E)-2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]フェニル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩 (80mg, 0.198mmol) のメタノール懸濁液に、10% パラジウム-炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下 60℃で 2 時間攪拌した。触媒をろ去した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、表題化合物 (52mg) を無色粉末として得た。

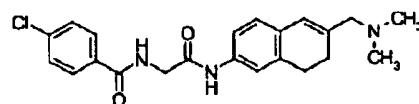
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.73-2.97 (4H, m), 3.37 (4H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (3H, m), 7.76 (6H, m), 8.08 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

FABMS(pos) 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0298】実施例 1 2 6

4-クロロ-N-[2-[[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]-2-オキソエチル]ベンズアミド

【化311】



実施例 4 1 の 2) で得られた 6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンと 4-クロロベンゾイルグリシンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.18 (6H, s), 2.21 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.91 (2H, s), 4.05 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.30 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.36 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.94 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 10.00 (1H, s).

FABMS(pos) 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

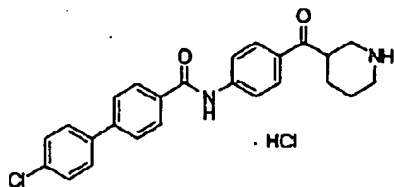
融点: 168-171℃

(結晶化溶媒 : ジイソプロピルエーテル)

【0299】実施例 1 2 7

4'-クロロ-N-[4-(3-ピペリジニルカルボニル)フェニル]

[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩
【化312】



1) 参考例77で得られたtert-ブチル 3-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペリジンカルボキシレートと4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、tert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾイル]-1-ピペリジンカルボキシレートを得た。

FABMS(pos) 519.2 [M+H]⁺

2) 1) で得られたtert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾイル]-1-ピペリジンカルボキシレート (100mg, 0.193mmol) に4規定塩化水素-酢酸エチル (1ml) を加え、1時間後に溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (73.3mg) を無色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.56 (1H, m), 1.82 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.90 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.1Hz), 7.81 (2H, d, J=8.1Hz), 7.88 (2H, d, J=8.1Hz), 8.03 (4H, m), 8.11 (2H, d, J=8.1Hz), 9.04 (2H, br), 10.73 (1H, s).

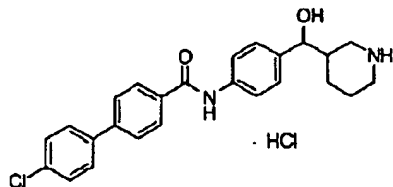
FABMS(pos) 419.2 [M+H]⁺

融点: 222-225 °C (分解)

【0300】実施例128

4'-クロロ-N-[4-[ヒドロキシ(3-ピペリジニル)メチル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化313】



参考例78で得られた tert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル]-(ヒドロキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (100mg, 0.192mmol) に4規定塩化水素-酢酸エチル (1ml) を加え、1時間後に溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (79.8mg) を無色粉末として得た。

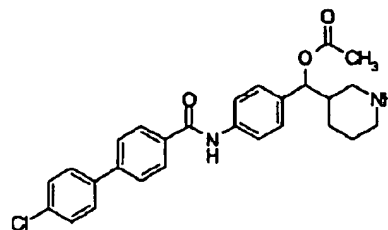
FABMSMS(pos) 421.2 [M+H]⁺

融点: 195 °C (分解)

実施例129

[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル]-(3-ピペリジニル)メチル アセテート

【化314】



実施例128で得られたtert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル]-(ヒドロキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (366mg, 0.702mmol) の酢酸溶液 (3.5ml) に濃硫酸 (0.0562ml) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、炭酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール=3:1) により精製して、ジイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (210mg) を得た。

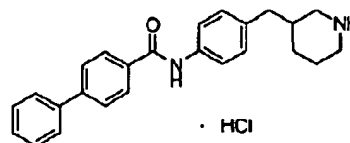
FABMS(pos) 403.2 [M+H]⁺

融点: 200-203 °C

【0301】実施例130

N-[4-(3-ピペリジニルメチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化315】



参考例80で得られたtert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート (100mg, 0.212mmol) に4規定塩化水素-酢酸エチル (2ml) を加え、2時間後に溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、粉末にすることにより表題化合物 (79mg) を得た。

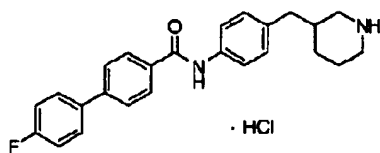
FABMS(pos) 371.3 [M+H]⁺

融点: 218-220 °C (分解)

実施例131

4'-フルオロ-N-[4-(3-ピペリジニルメチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化316】



参考例 8 1 で得られた tert-ブチル 3-[4-[[4'-(4-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート (150mg, 0.307mmol) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル (3ml) を加え、2 時間後に溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (115mg) を無色粉末として得た。

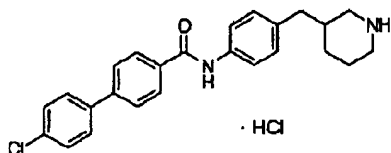
FABMS(pos) 389.3 [M+H]⁺

融点: 205 °C (分解)

【0302】実施例 132

4'-クロロ-N-[4-(3-ピペリジニルメチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化 317】



参考例 8 2 で得られた tert-ブチル 3-[4-[[4'-(4-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート (150mg, 0.297mmol) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル (3ml) を加え、2 時間後に溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (73.3mg) を無色粉末として得た。

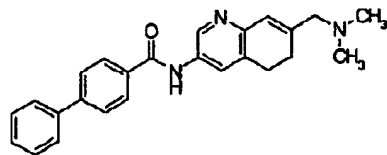
FABMS(pos) 405.2 [M+H]⁺

融点: 200 °C (分解)

実施例 133

N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 318】



参考例 8 6 で得られた N-[3-アミノ-5,6-ジヒドロ-7-キノリニル]メチル]-N,N-ジメチルアミンと [1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.16 (6H, s), 2.29 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.84 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.98 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.76 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.65 (1H, s), 10.39 (1H,

s).

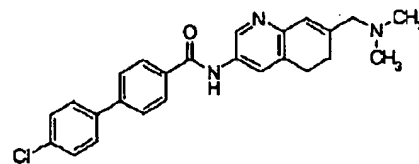
FABMS(pos) 384.2 [M+H]⁺

融点: 202-203 °C

【0303】実施例 134

4'-クロロ-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 319】



参考例 8 6 で得られた N-[3-アミノ-5,6-ジヒドロ-7-キノリニル]メチル]-N,N-ジメチルアミンと 4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.17 (6H, s), 2.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1H, s), 8.08 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.66 (1H, s), 10.41 (1H, s).

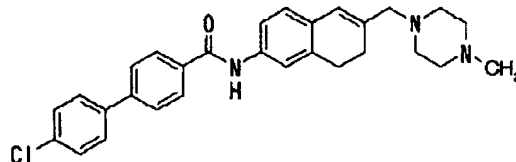
FABMS(pos) 418.2 [M+H]⁺

融点: 220-222 °C

実施例 135

4'-クロロ-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 320】



参考例 5 6 で得た 4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例 5 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

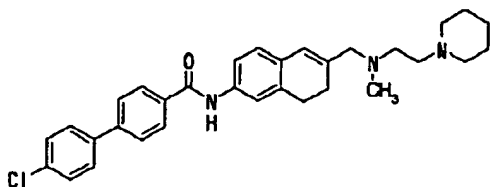
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30 (3H, s), 2.25-2.50 (10H, m), 2.83 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.07 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点: 220-222 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0304】実施例 136

4'-クロロ-N-[6-[[メチル[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化321】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

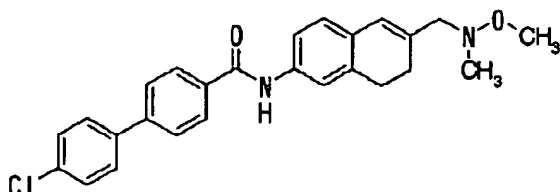
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.77 (6H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.52-2.63 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.08 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 165-167 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例137

4'-クロロ-N-[6-[[メトキシ(メチル)アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化322】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

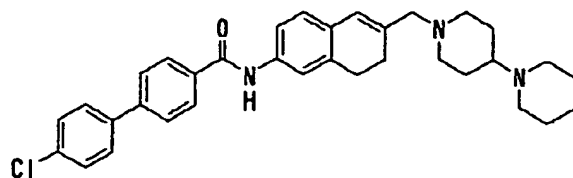
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.61 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.37 (2H, s), 3.52 (3H, s), 6.39 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 190-192 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0305】実施例138

4'-クロロ-N-[6-[[4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化323】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

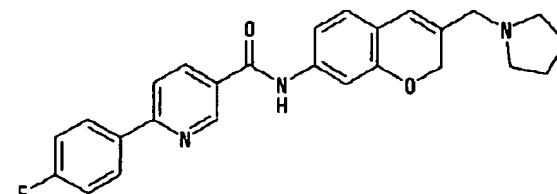
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.96 (12H, m), 2.29-2.34 (3H, m), 2.57 (4H, s), 2.83 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.96-3.03 (4H, m), 6.32 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 232-234 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例139

6-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ニコチンアミド

【化324】



参考例87で得た3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

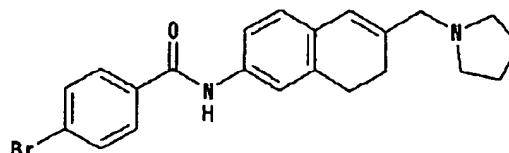
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (4H, s), 2.43 (4H, s), 3.12 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29-7.40 (4H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.22-8.39 (3H, m), 9.15 (1H, s), 10.40 (1H, s).

融点: 233-235 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0306】実施例140

4-ブロモ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

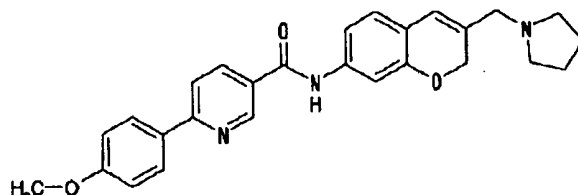
【化325】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操

作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, s), 2.35 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.52 (4H, s), 2.83 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.17 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1H, s).



参考例 87 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (4H, s), 2.44 (4H, s), 3.12 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.12 (1H, s), 10.34 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値 : C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52.

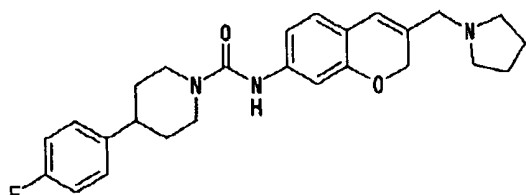
実験値 : C, 73.02; H, 6.27; N, 9.33.

融点 : 243-245 °C (結晶化溶媒 : テトラヒドロフラン-*n*-ヘキサン)

【0307】実施例 142

4-(4-フルオロフェニル)-*N*-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化 327】



参考例 87 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.91 (8H, m), 2.49 (4H, s), 2.70 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 3.12 (2H, s), 4.19 (2H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.82-7.03 (5H, m), 7.16 (2H, dd, $J = 5.4, 8.4$ Hz).

融点 : 176-178 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 143

N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

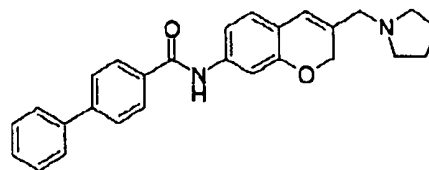
融点 : 135-137 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

実施例 141

6-(4-メトキシフェニル)-*N*-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ニコチンアミド

【化 326】

【化 328】



参考例 87 で得た 3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

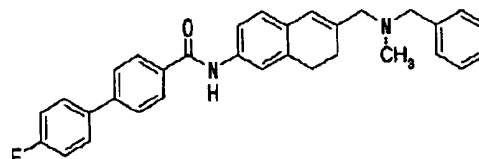
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, s), 2.50 (4H, s), 3.15 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.39-7.50 (3H, m), 7.61-7.70 (4H, m), 7.82 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点 : 198-200 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

【0308】実施例 144

N-[6-[(*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化 329】



参考例 88 で得た 6-[(*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

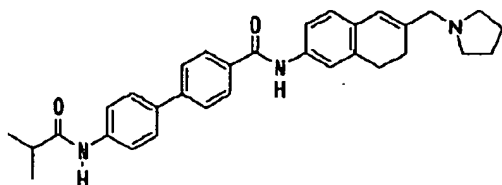
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.38 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.09 (2H, s), 3.52 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13-7.66 (13H, m), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点 : 143-145 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

実施例 145

4'-イソブチリルアミノ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化330】



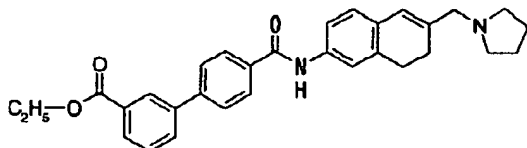
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

MS m/z 494.4 (MH^+).

【0309】実施例146

4'-[[[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸エチル

【化331】



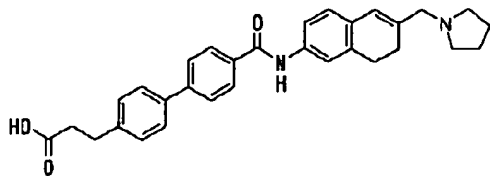
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

MS m/z 481.4 (MH^+).

実施例 147

3-[4'-[[[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロピオン酸

【化332】



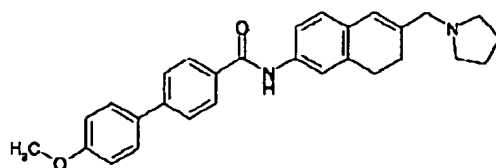
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

MS m/z 481.4 (MH^+).

【0310】実施例148

4'-メトキシ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化333】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.52 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.18 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.00-7.03 (3H, m), 7.26 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.2$ Hz).

元素分析値 $C_{29}H_{30}N_2O_2$ として

計算値: C, 79.42; H, 6.89; N, 6.39.

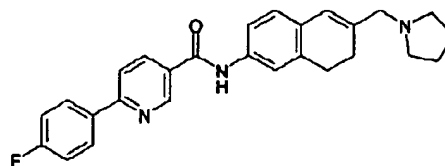
実験値: C, 79.21; H, 6.88; N, 6.35.

融点: 187-188 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

実施例 149

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化334】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.53 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.16-7.30 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.77-7.82 (2H, m), 8.06 (2H, dd, $J=8.9, 5.3$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 9.11 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

元素分析値 $C_{27}H_{26}FN_3O$ として

計算値: C, 75.85; H, 6.13; N, 9.83.

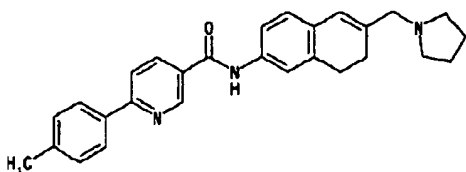
実験値: C, 75.71; H, 5.93; N, 9.75.

融点: 225-227 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

【0311】実施例150

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化335】



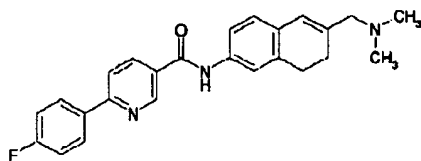
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.53 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.19 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25-7.39 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.96 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=8.1, 2.3$ Hz), 9.12 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

融点: 235-236 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例151

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド
【化336】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.17 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.83 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=8.4, 6.7$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 9.12 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$ として

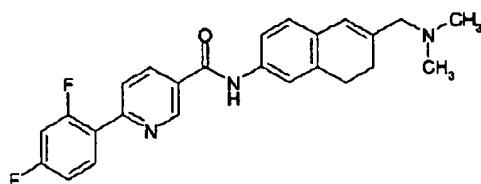
計算値: C, 74.79; H, 6.03; N, 10.47.

実験値: C, 74.74; H, 5.95; N, 10.24.

融点: 216-219 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0312】実施例152

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド
【化337】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.00 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.90-7.06 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.80-7.90 (2H, m), 8.10 (1H, dd, $J=15.3, 8.8$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=8.4, 2.3$ Hz), 9.15 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ として

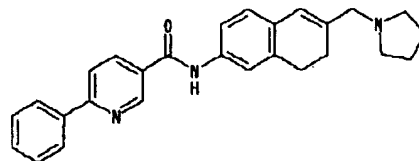
計算値: C, 71.58; H, 5.53; N, 10.02.

実験値: C, 71.50; H, 5.49; N, 9.61.

融点: 162-163 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例153

6-フェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド
【化338】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.53 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.37-7.53 (5H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 9.13 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ として

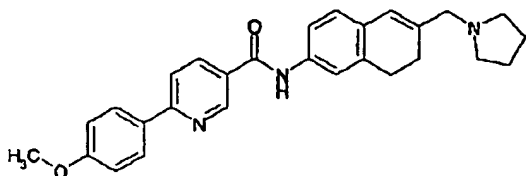
計算値: C, 79.19; H, 6.65; N, 10.26.

実験値: C, 78.93; H, 6.65; N, 10.19.

融点: 186-187 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0313】実施例154

6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド
【化339】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

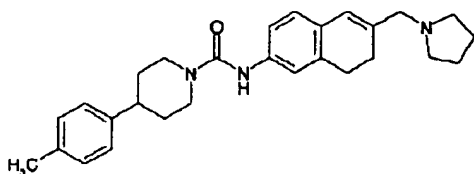
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.52 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.79 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9.08 (1H, s).

融点: 219-220 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例155

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化340】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.92 (8H, m), 2.29 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.51 (4H, m), 2.64 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.97 (2H, dd, $J=13.1, 10.7$ Hz), 3.15 (2H, s), 4.19 (2H, d, $J=13.1$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.06-7.20 (6H, m)

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 76.67; H, 8.27; N, 9.58.

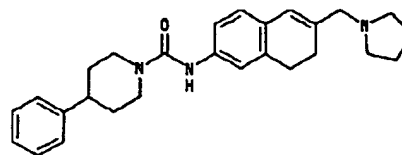
実験値: C, 76.72; H, 8.03; N, 9.36.

融点: 197-198 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0314】実施例156

4-フェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化341】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

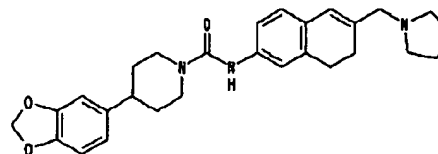
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.94 (8H, m), 2.32 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.50 (4H, m), 2.72 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, dd, $J=13.4, 10.6$ Hz), 3.16 (2H, s), 4.21 (2H, d, $J=13.4$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.20-7.35 (6H, m).

融点: 184-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例157

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化342】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

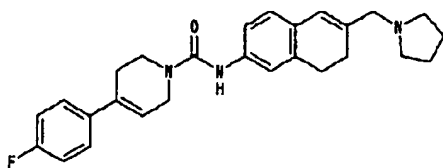
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61-1.88 (8H, m), 2.31 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.51 (4H, m), 2.59 (1H, m), 2.62 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.94 (2H, dd, $J=13.1, 11.2$ Hz), 3.15 (2H, s), 4.18 (2H, d, $J=13.1$ Hz), 5.93 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.64-6.77 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.19 (1H, s).

融点: 149-150 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0315】実施例158

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド

【化343】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.50 (4H, m), 2.59 (2H, brt), 2.80 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.17 (2H, s), 3.74 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 4.15 (2H, d, $J=2.5$ Hz), 6.00 (1H, brt), 6.32 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.00-7.32 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}$ として

計算値: C, 75.15; H, 7.01; N, 9.74.

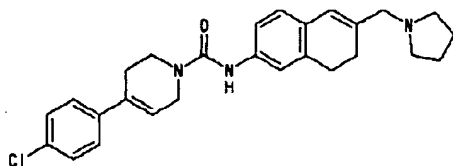
実験値: C, 75.09; H, 6.93; N, 9.77.

融点: 206-207 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例159

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド]

【化344】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.50 (4H, m), 2.59 (2H, brt), 2.80 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.73 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.15 (2H, d, $J=2.8$ Hz), 6.06 (1H, brt), 6.30 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.21-7.31 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ として

計算値: C, 72.39; H, 6.75; N, 9.38.

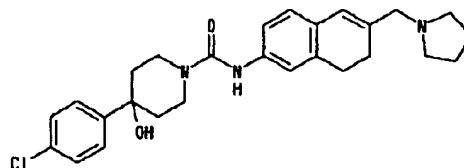
実験値: C, 72.19; H, 6.75; N, 9.19.

融点: 217-218 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0316】実施例160

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド]

【化345】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

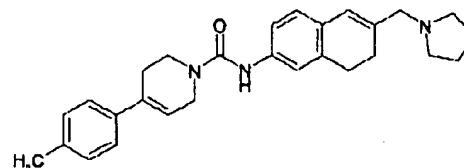
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 1.80 (2H, m), 2.04 (1H, dd, $J=13.1, 10.8$ Hz), 2.06 (1H, dd, $J=13.1, 10.8$ Hz), 2.31 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.50 (1H, brs), 2.51 (4H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.15 (2H, s), 3.41 (2H, dd, $J=12.6, 10.8$ Hz), 4.00 (2H, d, $J=12.6$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.05-7.42 (6H, m).

融点: 181-182 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例161

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド]

【化346】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

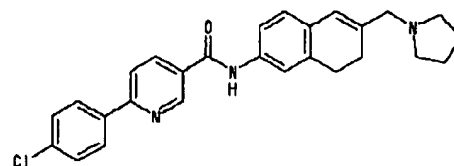
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.61 (2H, brt), 2.80 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.73 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 4.15 (2H, d, $J=2.8$ Hz), 6.03 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.07-7.30 (6H, m).

融点: 199-202 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0317】実施例162

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド]

【化347】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80 (4H, m), 2.32-2.58 (6H, m), 2.85 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.49 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.04 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 9.25 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.42 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ として

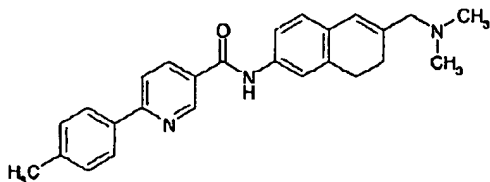
計算値: C, 73.04; H, 5.90; N, 9.46.

実験値: C, 73.11; H, 5.71; N, 9.20.

融点: 252-253 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例163

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-6-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド
【化348】



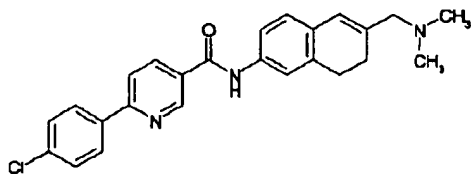
参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=8.4, 2.3$ Hz), 9.11 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

融点: 228-230 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0318】実施例164

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド
【化349】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施

例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.35 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.49 (1H, brs), 7.49 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.02 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=8.1, 2.2$ Hz), 9.13 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$ として

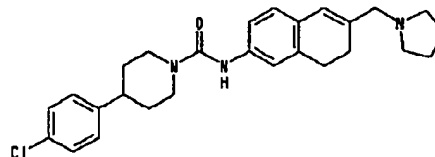
計算値: C, 71.85; H, 5.79; N, 10.05.

実験値: C, 71.88; H, 5.67; N, 9.86.

融点: 248-249 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例165

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド
【化350】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.91 (8H, m), 2.32 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.50 (4H, m), 2.70 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.98 (2H, dd, $J=13.7, 12.0$ Hz), 3.16 (2H, s), 4.20 (2H, d, $J=13.7$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.05-7.30 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$ として

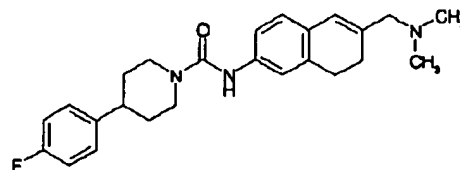
計算値: C, 72.06; H, 7.17; N, 9.34.

実験値: C, 72.08; H, 7.23; N, 9.15.

融点: 194-195 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0319】実施例166

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド
【化351】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施

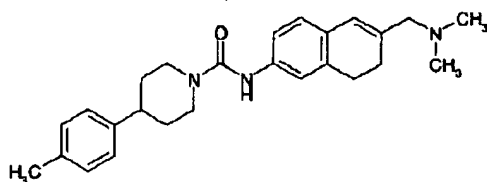
ル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.75 (2H, m), 1.89 (2H, d, J=11.4 Hz), 2.23 (6H, s), 2.30 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.70 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.94-3.01 (4H, m), 4.20 (2H, d, J=13.4 Hz), 6.30 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.92-7.20 (7H, m).

融点: 187-188 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例167

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化352】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.74 (2H, m), 1.89 (2H, d, J=11.7 Hz), 2.28 (6H, s), 2.30 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.38 (3H, s), 2.68 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.94-3.02 (4H, m), 4.19 (2H, d, J=12.8 Hz), 6.30 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.07-7.20 (6H, m).

元素分析値 C₂₆H₃₃N₃O · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 75.69; H, 8.31; N, 10.18

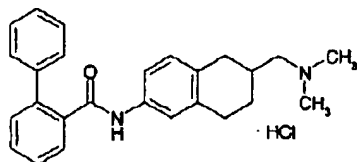
実験値: C, 75.44; H, 8.16; N, 10.05

融点: 200-202 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0320】実施例168

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレン]-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド 塩酸塩

【化353】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.39 (1H, m), 1.99 (1H, m),

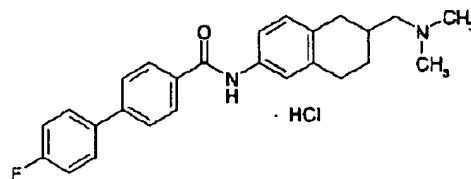
2.17 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J=16.2, 10.1 Hz), 2.78 (6H, s), 2.88 (1H, dd, J=16.2, 4.5 Hz), 3.06 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.38 (2H, s), 6.94-7.62 (11H, m), 7.64 (1H, d, J=1.7 Hz), 10.11 (1H, brs), 10.18 (1H, s).

融点: 196-197 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

実施例169

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレン]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化354】



実施例42で合成した4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレン]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを酢酸エチルに溶解し、過剰量の4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルより再結晶し表題化合物を得た。

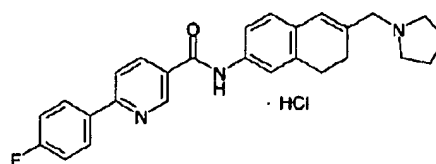
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.43 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.79 (6H, s), 2.92 (1H, dd, J=16.2, 4.2 Hz), 3.08 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.33 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.80 (4H, m), 8.06 (2H, d, J=8.1 Hz), 10.02 (1H, s), 10.03 (1H, brs).

融点: 240-245 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

【0321】実施例170

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]ニコチンアミド 塩酸塩

【化355】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

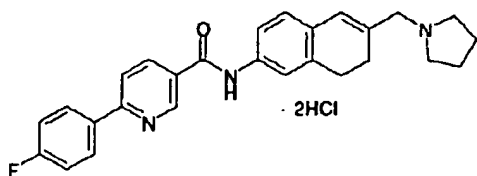
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.70 (4H, m), 2.26 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.44 (4H, m), 2.76 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.12 (2H, s), 3.34 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J=8.4$, 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.59 (1H, s), 8.13-8.42 (4H, m), 9.19 (1H, s), 10.43 (1H, s).

融点: 229-231 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

実施例171

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]ニコチンアミド 二塩酸塩

【化356】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

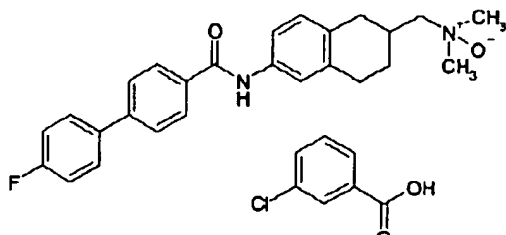
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.00 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.83 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.05 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.88 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J=8.9$, 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.14-8.42 (4H, m), 9.19 (1H, s), 10.52 (1H, s), 10.60 (1H, brs).

融点: 245-248 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

【0322】実施例172

N-[6-[(ジメチルニトロイル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 3-クロロ安息香酸塩

【化357】



実施例42で得た4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 100mgをアセトン 10mlに溶解し、氷冷下撹拌した。3-クロロ過安息香酸 (純度50%) 86mgを加え、氷冷下1時間撹拌した。減圧

下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 158mgを得た。

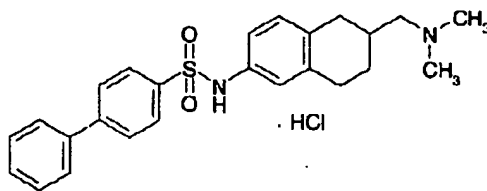
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.57 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.48 (6H, s), 3.56-3.67 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30-7.56 (6H, m), 7.78-7.85 (6H, m), 8.04 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.17 (1H, s).

FABMS(pos) 419.1 [M+H]⁺

実施例173

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド 塩酸塩

【化358】



実施例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (200 mg, 0.72 mmol)をアセトニトリル (30 ml)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (0.401 ml, 2.88 mmol), [1,1'-ビフェニル]-4-スルホンクロリド (200 mg, 0.79 mmol)を加え、3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=33:67)にて精製した。得られた油状物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液を加え濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物 (194 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.32 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.35 (1H, d, $J=15.9$, 10.0 Hz), 2.74 (2H, m), 2.78 (7H, m), 3.02 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J=10.6$ Hz), 6.91 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.70 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 7.85 (4H, m), 9.92 (1H, brs), 10.23 (1H, s).

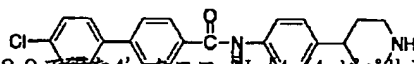
融点: 168-170 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

FABMS(pos) 421.1 [M+H]⁺

【0323】実施例174

4'-クロロ-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化359】



参考例89で得た4'-クロロ-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例127の2)と同様な操作を行うことによ

り、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40–1.90 (4H, m), 2.60–2.90 (3H, m), 3.18–3.28 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.67–7.75 (6H, m), 8.07–8.10 (3H, m), 10.16 (1H, s).

融点: 276–281 °C (分解) (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 175

4'-クロロ-N-[4-(1-メチル-4-ピペリジニル)フェニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化360】

実施例 174 で得た 4'-クロロ-N-[4-(1-メチル-4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 0.17 g、37% ホルムアルデヒド水溶液 0.05 ml および 酢酸 0.5 ml の混合物を、100 °C で 4 時間加熱した。室温まで冷却後、水を加え、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) 混合溶液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、減圧下に乾燥して、表題化合物 90 mg を得た。

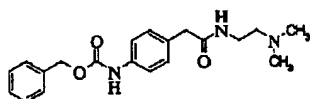
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55–1.80 (2H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.30–2.45 (1H, m), 2.80–3.20 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.50–7.63 (6H, m), 7.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 9.79 (1H, s).

融点: 273–277 °C (分解) (洗浄溶媒: 酢酸エチル)

【0324】実施例 176

ベンジル 4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニルカルバメート

【化361】



参考例 90 で得た 2-[4-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]フェニル]酢酸 (1.5 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.64 ml)、WSC (1.31 g)、HOBt (1.05 g)、およびトリエチルアミン (2.4 ml) を加えた。20 時間攪拌後、反応液を水にかけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (1.72 g) を得た。

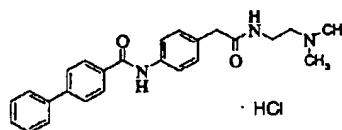
融点: 126–127 °C.

実施例 177

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-

-オキシエチル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化362】



4-ビフェニルカルボン酸 (1.01 g) のテトラヒドロフラン (45 ml) 溶液に、氷冷下でオキサリルクロライド (0.56 ml) を滴下し、DMF を 9 滴加えた後、室温に昇温し、40 分間攪拌した。反応液を濃縮乾固させた。残さのテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を、参考例 91 で得た 2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (939 mg) のテトラヒドロフラン (45 ml) 溶液に氷冷下で滴下した。滴下後室温に昇温し、2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残さをテトラヒドロフランに溶かし、4N 塩酸-酢酸エチルを加え濃縮し、残さをメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標題化合物 (750 mg) を得た。

融点: 216–217 °C.

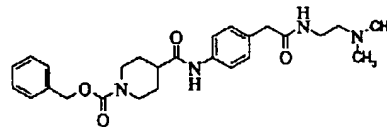
上記の N-[4-(2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩 (100 mg) を飽和重曹水に溶かし、テトラヒドロフラン-酢酸エチル (1:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残さをメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、標題化合物のフリー塩基体 (56 mg) を得た。

融点: 228–229 °C.

【0325】実施例 178

ベンジル 4-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]アニリノ]カルボニル-1-ピペリジンカルボキシレート

【化363】



1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-ピペリジンカルボン酸 (290 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (221 mg)、WSC (249 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、トリエチルアミン (0.4 ml)、およびジメチルアミノピリジン (244 mg) を加え 20 時間攪拌した。反応液を水にかけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残さをメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標題

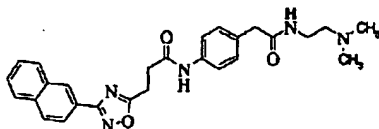
化合物 (230 mg) を得た。

融点: 169–170 °C.

実施例 179

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-
-オキシエチル]フェニル]-3-[3-(2-ナフチル)-1,
2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパンアミド

【化364】



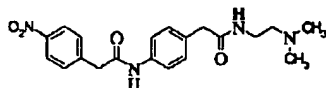
3-[3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-
イル]プロパン酸 (268mg) の DMF (5 ml) 溶液に、2-(4-
アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ア
セトアミド (221 mg)、WSC (249 mg)、1-ヒドロキシベ
ンゾトリアゾール (199 mg)、トリエチルアミン (0.4 m
l)、およびジメチルアミノピリジン (244 mg) を加え5時
間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、
有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸
ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残さをメタノールより再
結晶し、標題化合物 (166 mg) を得た。

融点: 173–174 °C.

【0326】実施例 180

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-
-オキシエチル]フェニル]-2-(4-ニトロフェニル)ア
セトアミド

【化365】



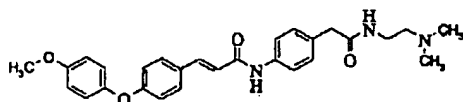
4-ニトロフェニル酢酸 (181 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、
2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エ
チル]アセトアミド (221 mg)、WSC (フリー体; 0.23 m
l)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、およ
びジメチルアミノピリジン (244 mg) を加え4時間攪拌し
た。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を
水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウ
ムで乾燥後、濃縮し、残さをメタノールより再結晶し、
標題化合物 (80 mg) を得た。

融点: 160–162 °C.

実施例 181

(E)-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]ア
ミノ]-2-オキシエチル]フェニル]-3-[4-(4-メト
キシフェノキシ)フェニル]-2-プロパンアミド

【化366】



(E)-3-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]-2-
プロパン酸 (270 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、2-(4-ア
ミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセ
トアミド (221 mg)、WSC (フリー体; 0.23 ml)、1-ヒド
ロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、トリエチルアミ
ン (0.14 ml) およびジメチルアミノピリジン (122 mg)
を加え24時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチル
-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出し、有機層を水、飽
和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾
燥後、濃縮し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテ
ルで洗浄し、標題化合物 (227 mg) を得た。

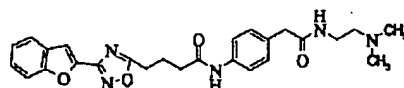
融点: 175–177 °C (分解).

【0327】以下の実施例 182 ないし 198 に記載の
化合物は、実施例 181 と同様にして製造した。

実施例 182

4-[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジ
アゾール-5-イル]-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミ
ノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]ブタン
アミド

【化367】



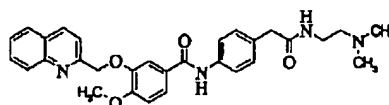
融点: 161–163 °C.

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

実施例 183

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-
-オキシエチル]フェニル]-3-メトキシ-4-(2-キノ
リニルメトキシ)ベンズアミド

【化368】



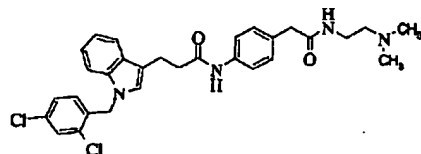
融点: 209–210 °C (分解).

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

実施例 184

3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-1H-インドール-3-
-イル]-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]ア
ミノ]-2-オキシエチル]フェニル]プロパンアミド

【化369】



融点: 123–125 °C (分解).

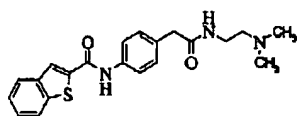
洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

【0328】実施例 185

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-

ーオキシエチル]フェニル]-1-ベンゾチオフェン-2-
カルボキサミド

【化370】



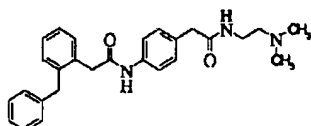
融点：186-187 °C（分解）。

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル。

実施例186

2-(2-ベンジルフェニル)-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]アセトアミド

【化371】



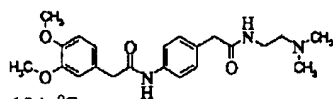
融点：115-117 °C。

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル。

実施例187

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]アセトアミド

【化372】



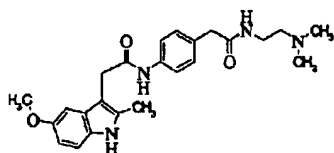
融点：123-124 °C。

再結晶溶媒：メタノール-ジイソプロピルエーテル。

【0329】実施例188

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]-2-(5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド

【化373】



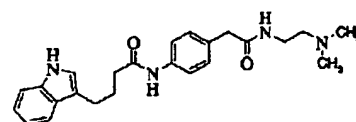
融点：125-126 °C。

再結晶溶媒：メタノール-ジイソプロピルエーテル。

実施例189

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]-4-(1H-インドール-3-イル)ブタンアミド

【化374】



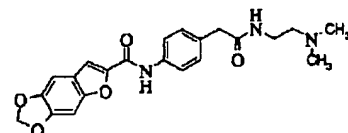
融点：132-133 °C。

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル。

実施例190

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]プロ[2,3-f][1,3]ベンゾジ

【化375】



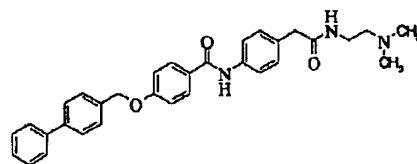
融点：173-175 °C（分解）。

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル。

【0330】実施例191

4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]ベンズアミド

【化376】



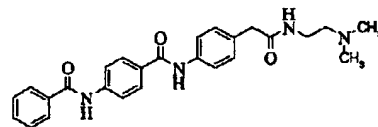
融点：204-208 °C。

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル。

実施例192

4-(ベンゾイルアミノ)-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]ベンズアミド

【化377】



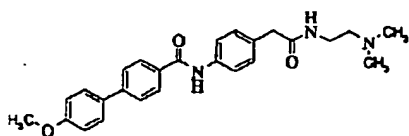
融点：220-221 °C。

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル。

実施例193

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化378】



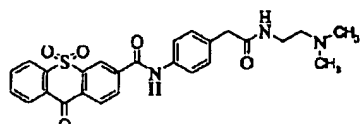
融点：196-198 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

【0331】実施例194

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-9,10,10-トリオキソ-9,10-ジヒドロ-10λ⁶-チオキサントセン-3-カルボキサミド

【化379】



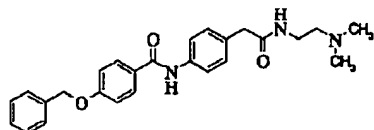
融点：162-163 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

実施例195

(ベンジルオキシ)-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]ベンズアミド

【化380】



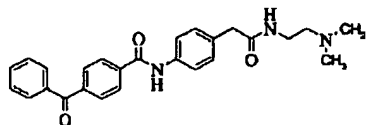
融点：190-192 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

実施例196

4-ベンゾイル-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]ベンズアミド

【化381】



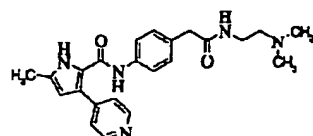
融点：173-175 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

【0332】実施例197

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-5-メチル-3-(4-ピリジニル)-1H-ピロロール-2-カルボキサミド

【化382】



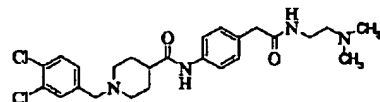
融点：215-218 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

実施例198

1-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化383】



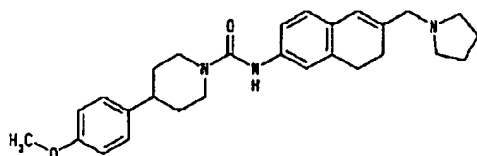
融点：182-183 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

【0333】実施例199

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化384】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

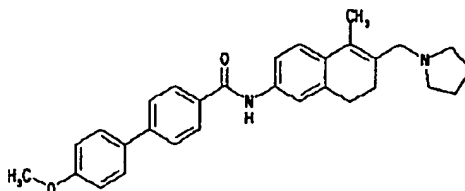
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-1.91 (8H, m), 2.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.54 (4H, m), 2.73-2.81 (3H, m), 2.98 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (2H, d, J=13.1 Hz), 6.31 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06-7.20 (5H, m).

融点：175-176 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例200

4'-メトキシ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化385】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

チル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.37 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.53 (4H, m), 2.76 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.28 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 79.61; H, 7.13; N, 6.19

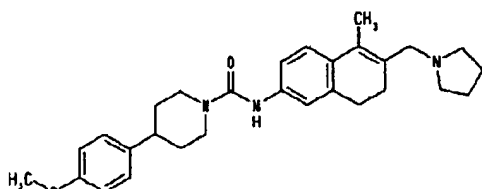
実験値: C, 79.35; H, 7.28; N, 6.24

融点: 179-180 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジオソプロピルエーテル)

【0334】実施例201

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化386】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (2H, dd, $J=13.4, 4.0$ Hz), 1.78 (4H, m), 1.89 (2H, d, $J=11.4$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.52 (4H, m), 2.68-2.73 (3H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.26 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J=13.4$ Hz), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.12-7.20 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ として

計算値: C, 75.13; H, 8.33; N, 9.39

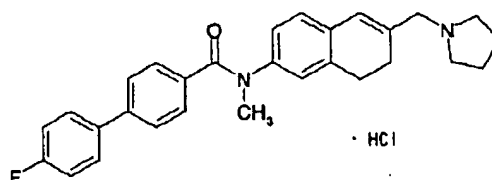
実験値: C, 74.96; H, 8.14; N, 9.10

融点: 163-164 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジオソプロピルエーテル)

実施例202

4'-フルオロ-N-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化387】



参考例95で得られたN-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

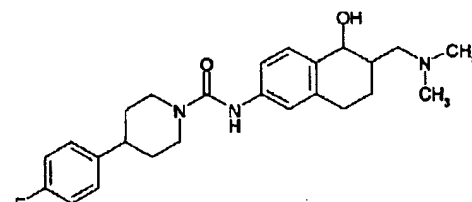
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.92-1.98 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.00 (2H, m), 3.35 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.83 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.62 (1H, s), 6.92-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, dd, $J=8.9, 5.6$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.69 (2H, dd, $J=8.9, 5.6$ Hz), 10.60 (1H, brs).

FABMS(pos) 441.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0335】実施例203

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化388】



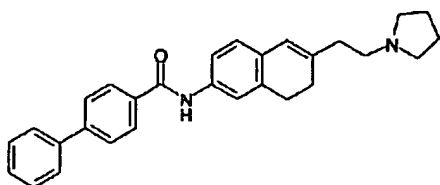
参考例97で得られた4-(4-フルオロフェニル)-N-(5-オキシノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1-ピペリジンカルボキサミド (1.00 g, 2.73 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とアセトニトリル (10 ml) 混合溶液にN, N-ジメチルメチレンアンモニウムクロリド (638 mg, 6.82 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をメタノール (15ml) に溶かし、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (103 mg, 2.73 mmol) を加えて1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した後、水層に4規定水酸化ナトリウムを加えて塩基性にした。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製し、ヘキサンで粉末とすることにより表題化合物 (231 mg) を得た。

融点: 160-163 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

FAB(pos) 426.3 [M+H]⁺

実施例 204

N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化389】



参考例 103 で得られた N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (98.0 mg, 0.345 mmol) に濃塩酸 (2 ml) を加え、100℃ で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残査に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物 (79.0 mg, 0.326 mmol)、[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (64.6 mg, 0.326 mmol) と DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 ml) に氷冷下でWSC (62.5 mg, 0.326 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル (1:5) により粉末として、表題化合物 (36.8 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.67 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.46 (4H, m), 2.57 (2H, m), 2.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.59 (5H, m), 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.19 (1H, s).

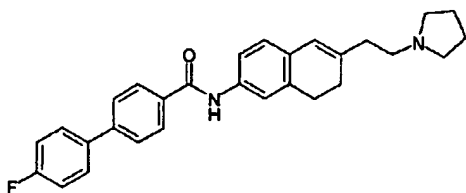
融点: 184-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB(pos) 423.2 [M+H]⁺

【0336】実施例 205

4'-フルオロ-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化390】



参考例 103 で得られた N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (98.

0 mg, 0.345 mmol) に濃塩酸 (2 ml) を加え、100℃ で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残査に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物 (79.0 mg, 0.326 mmol)、4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (64.6 mg, 0.326 mmol) と DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 ml) に氷冷下でWSC (62.5 mg, 0.326 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル (1:5) により粉末として、表題化合物 (75.1 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.68 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.50 (4H, m), 2.59 (2H, m), 2.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.81 (4H, m), 8.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.19 (1H, s).

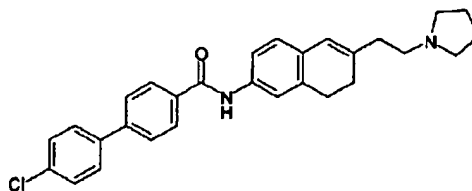
融点: 187-189 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 441.3 [M+H]⁺

実施例 206

4'-クロロ-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化391】



参考例 103 で得られた N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (98.0 mg, 0.345 mmol) に濃塩酸 (2 ml) を加え、100℃ で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残査に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物 (79.0 mg, 0.326 mmol)、4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (64.6 mg, 0.326 mmol) と DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 ml) に氷冷下でWSC (62.5 mg, 0.326 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル (1:5) により粉末として、

表題化合物 (78.4 mg) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.67 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.57 (2H, m), 2.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.55 (4H, m), 7.80 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.20 (1H, s).

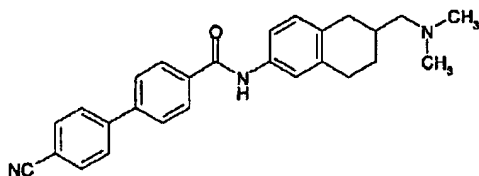
融点: 207-209°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 457.2 [M+H]⁺

【0337】実施例207

4'-シアノ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化392】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミンと4'-シアノ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.24-2.46 (3H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.74 (7H, m), 7.98 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

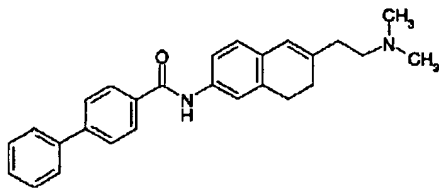
融点: 183-185°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 410.2 [M+H]⁺

実施例208

N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化393】



参考例104で得られたN-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (57.5 mg, 0.223 mmol) に濃塩酸 (1.5 ml) を加え、100°Cで1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物 (30 mg, 0.139 mmol)、[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (30.2 mg, 0.139 mmol) とDMA P (16.9 mg, 0.139 mmol) のジメチルホルムアミド溶液

(0.7 ml) に氷冷下でWSC (29.2 mg, 0.139 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル (1:5) により粉末として、表題化合物 (12.4 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 2.29 (8H, m), 2.41 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.46 (3H, m), 7.63 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

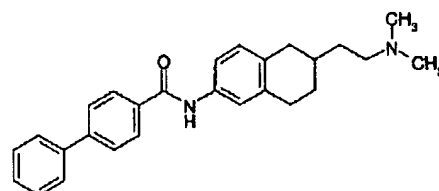
融点: 148-150°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 397.2 [M+H]⁺

【0338】実施例209

N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化394】



実施例208で得られたN-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (20 mg, 0.050 mmol) とパラジウム-炭素 (10 mg) のメタノール溶液 (5 ml) を水素雰囲気下で4時間攪拌した。触媒をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとヘキサン (1:3) により粉末として、表題化合物 (4.0 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.60 (4H, m), 1.92 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.42 (3H, m), 2.84 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, m), 7.46 (4H, m), 7.63 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.72 (3H, m), 7.94 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

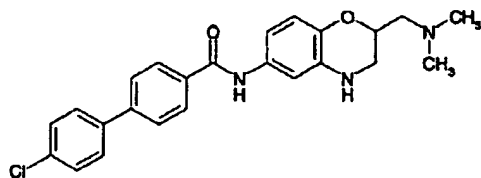
融点: 112-114°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 399.2 [M+H]⁺

実施例210

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化395】



参考例 105 で得られた 6-アミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

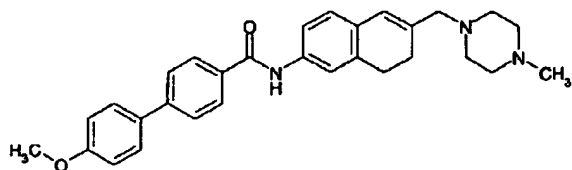
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (6H, s), 2.44-2.65 (2H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.87 (1H, brs), 4.24-4.26 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=2.5$, 8.6 Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 227-230 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0339】実施例 211

4'-メトキシ-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化396】



参考例 106 で得た 6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

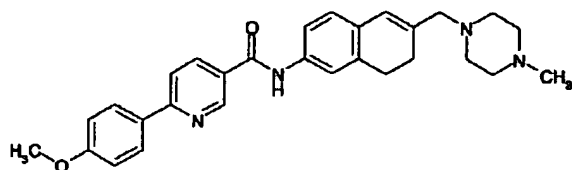
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.49 (8H, bs), 2.84 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.07 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.00-7.03 (3H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 208-210 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 212

6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル]ニコチンアミド

【化397】



参考例 106 で得た 6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

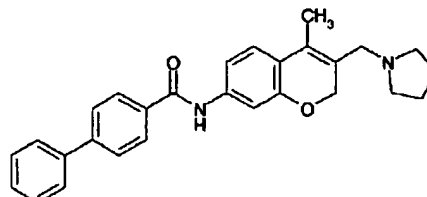
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.47 (8H, bs), 2.84 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.07 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.01-7.04 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.03 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, 8.7 Hz), 9.09 (1H, s).

融点: 235-237 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0340】実施例 213

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化398】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

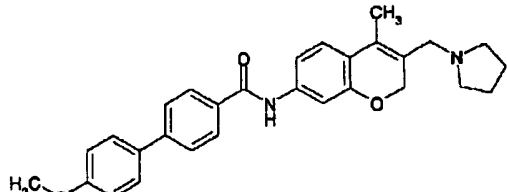
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.14-7.50 (6H, m), 7.63 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 176-178 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 214

4'-メトキシ-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化399】

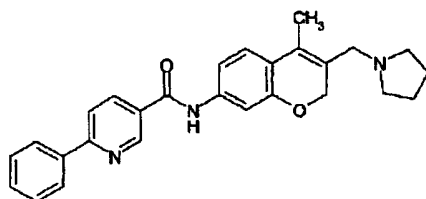


 参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14-7.31 (3H, m), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.89 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz).
 融点: 195-197 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0341】実施例 215

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-6-フェニルニコチンアミド
 【化400】



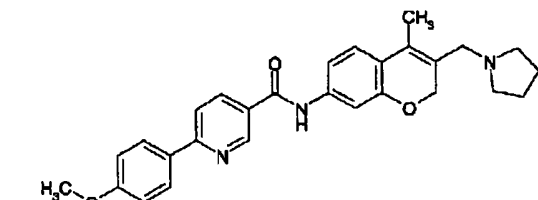
参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.14-7.28 (3H, m), 7.47-7.54 (3H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 8.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.13 (1H, s).

融点: 192-193 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 216

6-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ニコチンアミド
 【化401】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得

た。

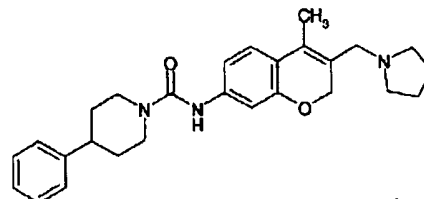
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14-7.26 (3H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.03 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.21 (1H, d, J=6.6 Hz), 9.09 (1H, s).

融点: 201-203 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0342】実施例 217

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化402】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

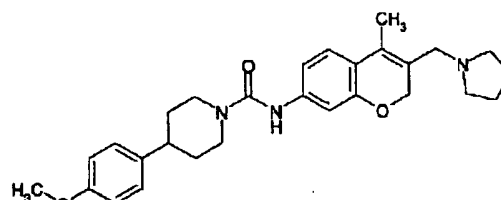
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.72-1.95 (8H, m), 2.03 (3H, s), 2.54 (4H, s), 2.63-2.76 (1H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 3.27 (2H, s), 4.19-4.23 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.01-7.32 (7H, m).

融点: 125-127 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 218

4-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化403】



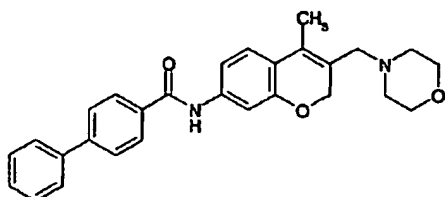
参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.63-1.91 (8H, m), 2.02 (3H, s), 2.49 (4H, s), 2.61-2.71 (1H, m), 2.93-3.01 (2H, m), 3.23 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.16-4.21 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.82-6.91 (3H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.10-7.15 (3H, m).

融点: 144-146 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0343】実施例 219

N-[4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド
【化404】



参考例108で得た4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

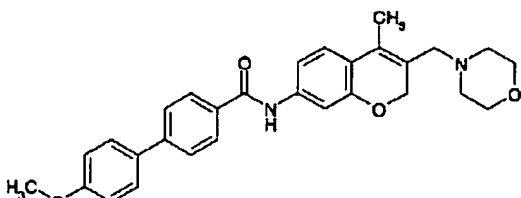
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.01 (3H, s), 2.37 (4H, s), 3.32 (2H, s), 3.57 (4H, s), 4.63 (2H, s), 7.23 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38-7.54 (5H, m), 7.76 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.04 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 10.27 (1H, s).

融点: 162-164 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例220

4'-メトキシ-N-[4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化405】



参考例108で得た4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

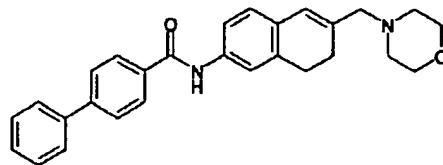
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.00 (3H, s), 2.37 (4H, s), 3.11 (2H, s), 3.57 (4H, s), 3.82 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38-7.40 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.23 (1H, s).

融点: 198-200 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0344】実施例221

N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化406】



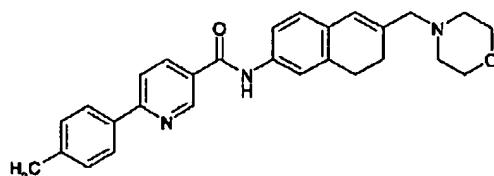
参考例109で得た6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.45 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.36-7.78 (10H, m), 7.93 (2H, d, $J=8.1$ Hz).
融点: 180-181 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例222

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化407】



参考例109で得た6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

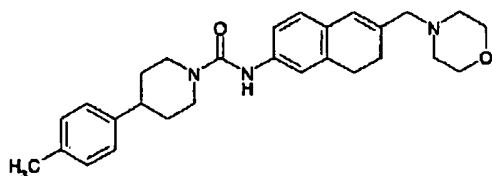
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.43 (7H, m), 2.85 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=8.4$, 2.3 Hz), 9.12 (1H, s).

融点: 233-234 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0345】実施例223

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化408】



参考例 109 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

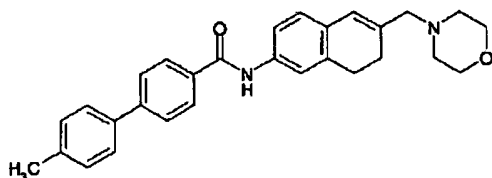
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.75 (4H, m), 1.90 (2H, m), 2.27-2.43 (7H, m), 2.72 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.93-3.04 (4H, m), 3.72 (4H, m), 4.20 (2H, d, $J=11.7$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.05-7.26 (6H, m).

融点: 231-214 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 224

4'-メチル-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 409】



参考例 109 で得た 6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

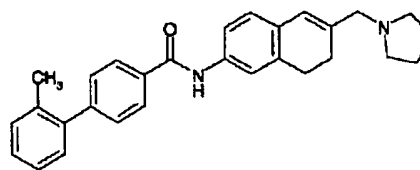
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.42-2.44 (7H, m), 2.84 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.06 (2H, s), 3.72 (4H, t, $J=4.2$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.51-7.54 (3H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

融点: 196-197 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0346】実施例 225

2'-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 410】



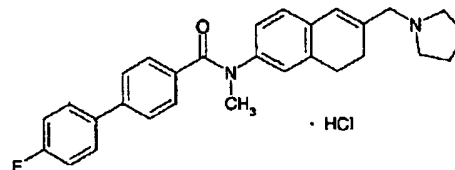
参考例 54 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 177-178 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例 226

4'-フルオロ-N-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド 塩酸塩

【化 411】



参考例 113 で得た N-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩 (315 mg, 1.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (25ml) に溶解し、4-ブロモ安息香酸 (402 mg, 2.0 mmol)、WSC (383 mg, 2.0 mmol)、HOBt (270 mg, 2.0 mmol)、DMAP (244mg, 2.0 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出した。酢酸エチル層を減圧下で濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=3:67) にて精製した。溶出液を減圧下で濃縮し、ジメトキシエタン-テトラヒドロフラン (10:1 5.5 ml) に溶解し、4-フルオロフェニルほう酸 (73 mg, 0.52 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (15 mg, 0.013 mmol)、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (0.433 ml) を加え、窒素雰囲気下、90°C で 5.5 時間加熱還流した。反応液を冷水中にかけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製した。溶出液に 4N 塩化水素 酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物 (108 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.92-1.98 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.00 (2H, m), 3.35 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.83 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.62 (1H, s), 6.92-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, dd, $J=8.9, 5.6$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.69 (2H, dd, $J=8.1$ Hz).

9, 5.6 Hz), 10.60 (1H, brs.).

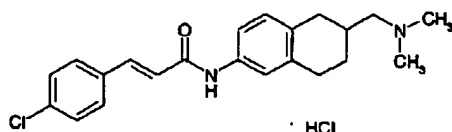
融点: 201-203 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジイソ
プロピルエーテル)

FAB(pos) 441.2 [M+H]⁺

【0347】実施例227

(E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メ
チル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-プロ
ペンアミド 塩酸塩

【化412】



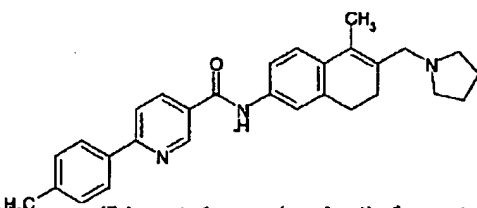
実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を
無色粉末として得た。

融点: 243-245 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジイソ
プロピルエーテル)

実施例228

6-(4-メチルフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメ
チル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化413】



参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-
7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1
と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末
として得た。

融点: 175-176 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソ
プロピルエーテル)

元素分析値 C₂₉H₃₀N₃Oとして

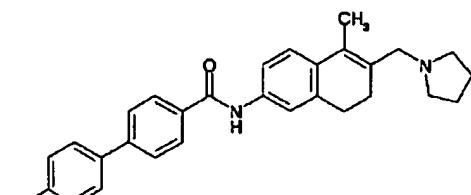
計算値: C, 79.78; H, 6.93; N, 9.63

実験値: C, 79.66; H, 6.97; N, 9.68

【0348】実施例229

4'-フルオロ-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-
7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カ
ルボキシアミド

【化414】



参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-
7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1

と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末
として得た。

融点: 199-201 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソ
プロピルエーテル)

元素分析値 C₂₉H₃₀FN₂Oとして

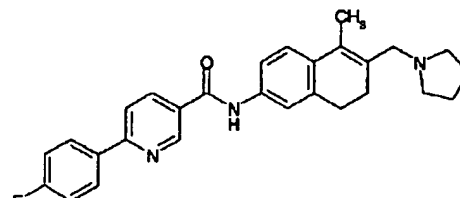
計算値: C, 79.06; H, 6.63; N, 6.36

実験値: C, 79.01; H, 6.81; N, 6.45

実施例230

6-(4-フルオロフェニル)-N-[5メチル-6-(1-ピロリジニ
ルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミ
ド

【化415】



参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-
7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1
と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末
として得た。

融点: 204-205 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソ
プロピルエーテル)

元素分析値 C₂₈H₂₈FN₃Oとして

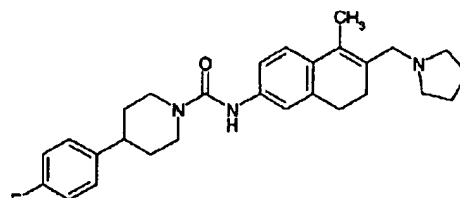
計算値: C, 76.17; H, 6.39; N, 9.52

実験値: C, 76.03; H, 6.44; N, 9.62

【0349】実施例231

4-(4-フルオロフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロ
リジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピ
ペリジンカルボキシアミド

【化416】



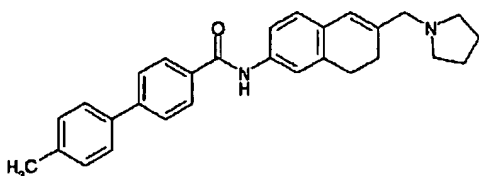
参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-
7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例9
と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉
末として得た。

融点: 172-173 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソ
プロピルエーテル)

実施例232

4'-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒ
ドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシア
ミド

【化417】



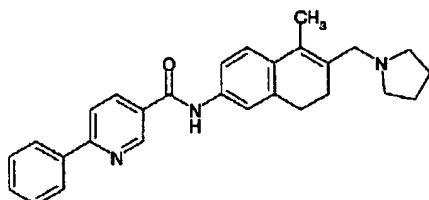
参考例 5 4 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点：176-177 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0350】実施例 233

N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-6-フェニルニコチンアミド

【化 418】



参考例 6 9 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点：178-179 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 $C_{28}H_{29}N_3O$ として

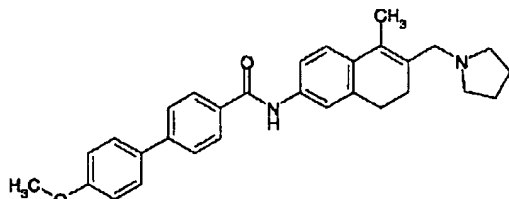
計算値：C, 79.40; H, 6.90; N, 9.92

実験値：C, 79.13; H, 6.82; N, 10.03

実施例 234

4'-メトキシ-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 419】



参考例 6 9 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.78 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.37 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.53 (4H, m), 2.76 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.28 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=7.8$ Hz),

7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=7.8$ Hz).

融点：179-180 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 $C_{30}H_{32}N_2O_2$ として

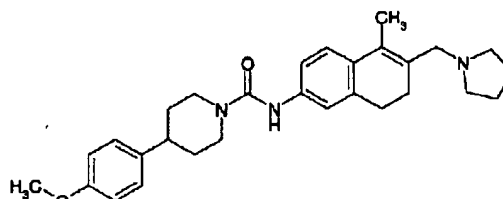
計算値：C, 79.61; H, 7.13; N, 6.19

実験値：C, 79.35; H, 7.28; N, 6.24

【0351】実施例 235

4-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 420】



参考例 6 9 で得た 5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 9 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.67 (2H, dd, $J=13.4, 4.0$ Hz), 1.78 (4H, m), 1.89 (2H, d, $J=11.4$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.52 (4H, m), 2.68-2.73 (3H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.26 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J=13.4$ Hz), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.12-7.20 (5H, m).

融点：163-164 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 $C_{28}H_{37}N_3O_2$ として

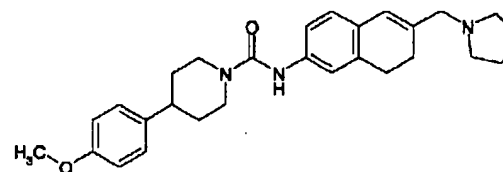
計算値：C, 75.13; H, 8.33; N, 9.39

実験値：C, 74.96; H, 8.14; N, 9.10

実施例 236

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 421】



参考例 5 4 で得た 6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

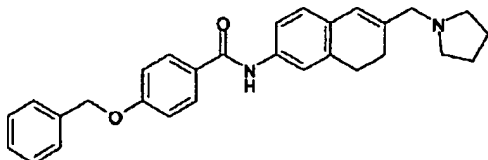
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61-1.91 (8H, m), 2.31 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.54 (4H, m), 2.73-2.81 (3H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J=13.1$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.06-7.20 (5H, m).

融点: 175-176 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0352】実施例237

4-(ベンジルオキシ)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化422】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 174-175 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ として

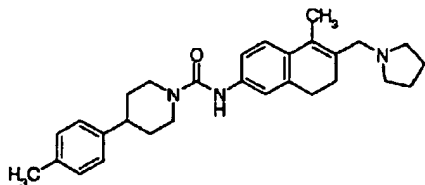
計算値: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.87

実験値: C, 79.06; H, 6.99; N, 6.41

【0353】実施例238

4-(4-メチルフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジincarboxamide

【化423】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.78 (6H, m), 1.90 (2H, d, $J=12.9$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.33-2.37 (5H, m), 2.53 (4H, m), 2.68-2.74 (3H, m), 2.99 (2H, m), 3.27 (2H, s), 4.21 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.37 (1H, s), 7.09-7.21 (7H, m).

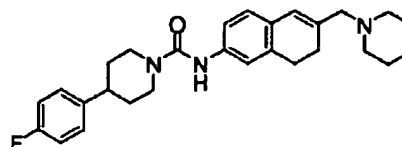
融点: 159-160 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

FAB(pos) 444.3 [M+H]⁺

実施例239

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジincarboxamide

【化424】



参考例114で得られた6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 2塩酸塩を用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

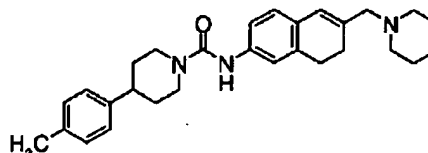
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, m), 1.56-1.75 (6H, m), 1.89 (2H, d, $J=12.3$ Hz), 2.27-2.36 (6H, m), 2.70 (1H, m), 2.78 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.88-3.00 (4H, m), 4.20 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.29 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.91-7.08 (4H, m), 7.14-7.20 (3H, m).

融点: 194-195 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0354】実施例240

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジincarboxamide

【化425】



参考例114で得られた6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 2塩酸塩を用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

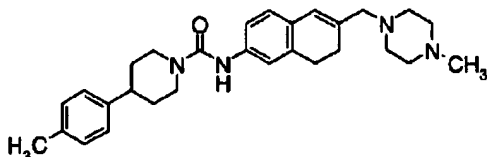
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, m), 1.56-1.74 (6H, m), 1.90 (2H, d, $J=12.0$ Hz), 2.27-2.36 (9H, m), 2.69 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.94-3.01 (4H, m), 4.19 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.29 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.05-7.26 (5H, m).

融点: 209-210 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例241

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジincarboxamide

【化426】



参考例106で得られた6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.77 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J=12.0$ Hz), 2.28 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.64-2.73 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.96 (2H, d, $J=10.5$ Hz), 3.05 (2H, s), 4.19 (2H, d, $J=13.5$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.23 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$ として

計算値: C, 75.94; H, 8.35; N, 12.22.

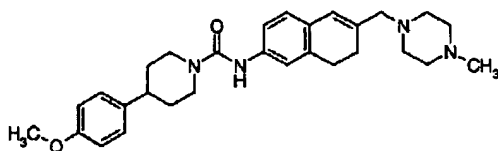
実験値: C, 75.67; H, 8.47; N, 12.27.

融点: 214-216 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン - n-ヘキサン)

【0355】実施例242

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化427】



参考例106で得られた6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.76 (2H, m), 1.89 (2H, d, $J=11.1$ Hz), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.64-2.71 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.82-3.03 (2H, m), 3.05 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, d, $J=12.6$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=8.1, 2.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ として

計算値: C, 73.38; H, 8.07; N, 11.80.

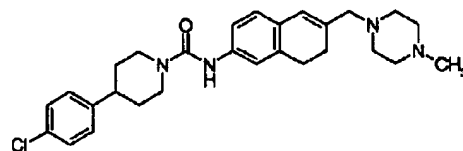
実験値: C, 73.04; H, 7.95; N, 11.67.

融点: 198-200 °C (結晶化溶媒: THF-n-ヘキサン)

実施例243

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化428】



参考例106で得られた6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

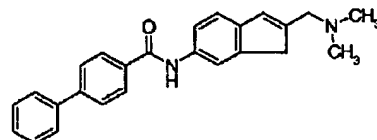
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.76 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J=11.1$ Hz), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.66-2.72 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.81-3.03 (2H, m), 3.05 (2H, s), 4.20 (2H, d, $J=12.6$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.04-7.07 (1H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 201-203 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン - n-ヘキサン)

【0356】実施例244

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化429】



参考例116で得られた2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 79.55; H, 6.68; N, 7.42.

実験値: C, 79.38; H, 6.76; N, 7.34.

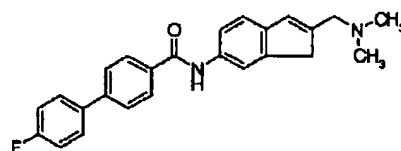
FAB(pos) 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 187-189 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例245

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化430】



参考例116で得られた2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1

H-インデン-6-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

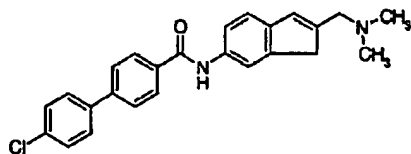
FAB(pos) 387.2 [M+H]⁺

融点: 209-211 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0357】実施例246

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化431】



参考例116で得られた2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

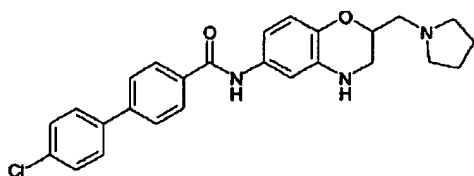
融点: 218-220 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

FAB(pos) 403.2 [M+H]⁺

実施例247

4'-クロロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化432】



参考例117で得られた6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

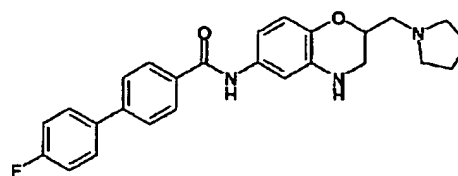
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.73 (2H, d, J=6.0Hz), 3.18-3.24 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.87 (1H, brs), 4.26-4.28 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.1 Hz).

融点: 221-222 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0358】実施例248

4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化433】



参考例117で得られた6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

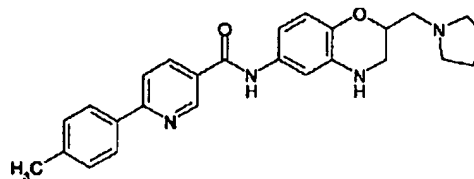
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.73 (2H, d, J=6.3Hz), 3.18-3.24 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.88 (1H, brs), 4.24-4.30 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.63 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz).

融点: 204-206 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例249

6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]ニコチンアミド

【化434】



参考例117で得られた6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

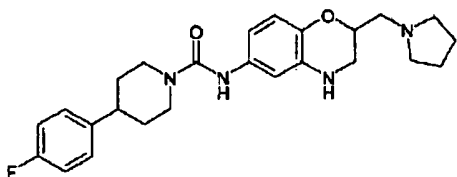
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.85 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.50-2.70 (4H, m), 2.74 (2H, d, J=6.3Hz), 3.19-3.25 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.90 (1H, brs), 4.27-4.29 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J=7.8Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 9.09 (1H, d, J=2.4 Hz).

融点: 207-208 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0359】実施例250

4-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]-1-ペリジンカルボキシアミド

【化435】



参考例 1 1 7 で得られた 6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

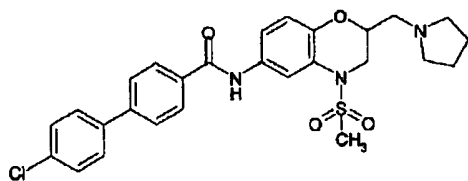
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.90 (8H, m), 2.50-2.70 (5H, m), 2.71 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.91-3.00 (2H, m), 3.15-3.21 (1H, brs), 3.42-3.45 (1H, m), 3.77 (1H, brs), 4.15-4.25 (3H, m), 6.20 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J=2.1, 8.4\text{ Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 6.97-7.03 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m).

融点: 192-195 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例 2 5 1

4'-クロロ-N-[4-(メチルスルホニル)-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 4 3 6】



参考例 1 1 8 で得られた 6-アミノ-4-(メチルスルホニル)-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

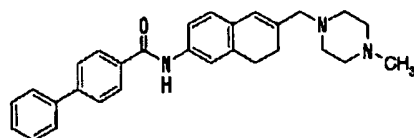
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.85 (4H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.78 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.04 (3H, s), 3.27-3.34 (1H, m), 4.24-4.31 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.50-7.60 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.84 (1H, brs), 7.94 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

融点: 203-204 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0 3 6 0】実施例 2 5 2

N-[6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 4 3 7】



参考例 1 0 6 で得られた 6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

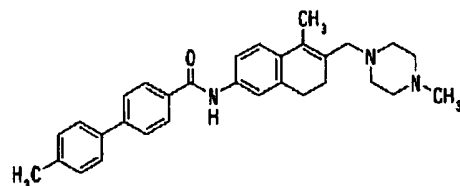
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.49 (8H, bs), 2.84 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.07 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.35-7.52 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

融点: 196-198 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 2 5 3

4'-メチル-N-[5-メチル-6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 4 3 8】



参考例 1 1 5 で得られた 5-メチル-6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

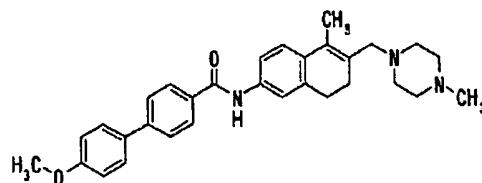
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 2.75 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.16 (2H, s), 7.26-7.30 (3H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.53-7.55 (3H, m), 7.70 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

融点: 212-214 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0 3 6 1】実施例 2 5 4

4'-メトキシ-N-[5-メチル-6-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化 4 3 9】



参考例 1 1 5 で得られた 5-メチル-6-[4-(4-メチル-1-ピペ

ラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

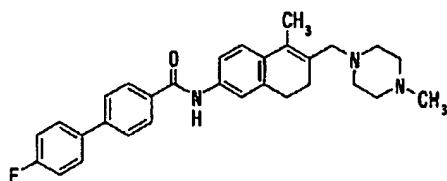
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.45 (8H, bs), 2.75 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 215-217 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 2 5 5

4'-フルオロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化440】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

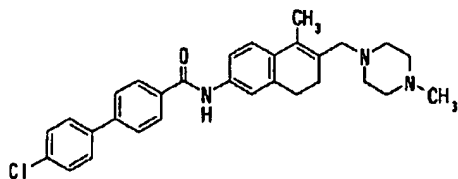
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.46 (8H, bs), 2.75 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.57-7.62 (2H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 233-235 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0362】実施例 2 5 6

4'-クロロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化441】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.46 (8H, bs), 2.75 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.57-7.62 (2H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

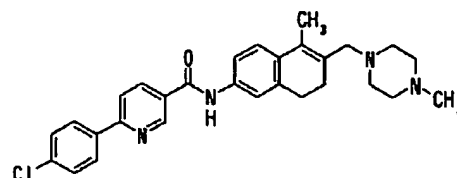
=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 216-218 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 2 5 7

6-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化442】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

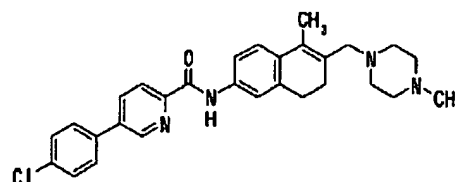
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.46 (8H, bs), 2.75 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.16 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.43-7.50 (4H, m), 7.83 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.13 (1H, s).

融点: 219-221 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0363】実施例 2 5 8

5-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-2-ピリジニルカルボキシアミド

【化443】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

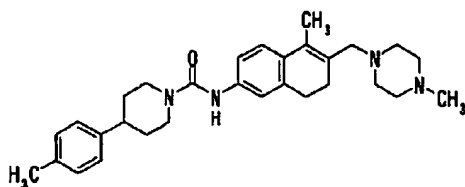
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.45 (8H, bs), 2.77 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.16 (2H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.49-7.63 (6H, m), 8.05 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.4 Hz), 8.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 9.97 (1H, s).

融点: 177-179 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 2 5 9

N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化444】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

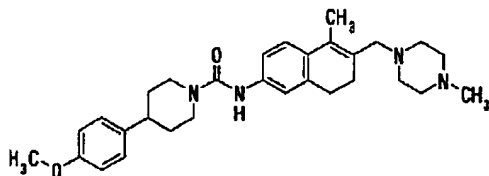
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.78 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.65-2.72 (3H, m), 2.93-3.03 (2H, m), 3.13 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.40 (1H, s), 7.09-7.24 (7H, m).

融点: 176-178 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0364】実施例260

4-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化445】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

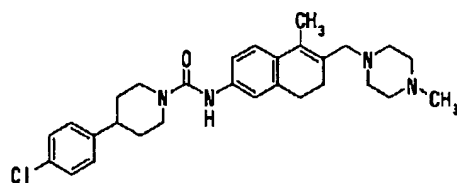
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.92 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.45 (8H, bs), 2.67-2.72 (3H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.14 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.18-4.22 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.12-7.21 (5H, m).

融点: 175-177 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例261

4-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化446】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

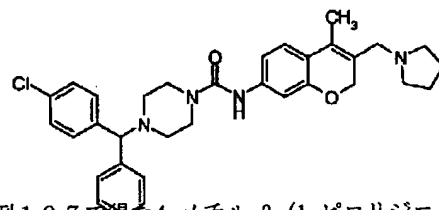
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67-1.92 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.45 (8H, bs), 2.67-2.72 (3H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.14 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.36 (1H, s), 7.13-7.30 (7H, m).

融点: 141-143 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0365】実施例262

4-[(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル]-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-1-ピペラジンカルボキシアミド

【化447】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

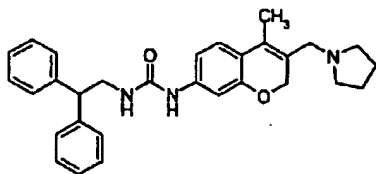
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (4H, s), 2.01 (3H, s), 2.42 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 2.49 (4H, s), 3.22 (2H, s), 3.48 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 4.24 (1H, s), 4.68 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19-7.61 (9H, m).

融点: 104-106 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例263

N-(2,2-ジフェニルエチル)-N'-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ウレア

【化448】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

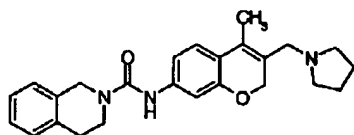
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (4H, s), 1.99 (3H, s), 2.49 (4H, s), 3.22 (2H, s), 3.83 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.18 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 4.66 (2H, s), 4.96 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.20-7.30 (10H, m).

融点: 166-168 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

【0366】実施例 264

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキシアミド

【化 449】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

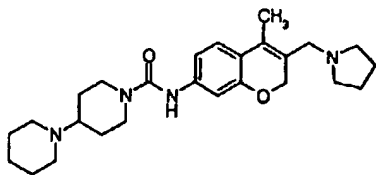
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (4H, s), 2.02 (3H, s), 2.49 (4H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.23 (2H, s), 3.71 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.65 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.43 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.02-7.22 (6H, m).

融点: 135-137 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

実施例 265

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化 450】



製剤例 1

- (1) 参考例 25 で得られた化合物
- (2) ラクトース

参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 99 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

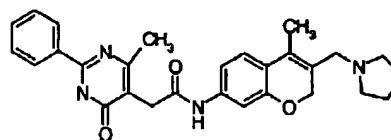
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27-1.89 (14H, m), 2.02 (3H, s), 2.49-2.51 (9H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 3.23 (2H, s), 4.08-4.12 (2H, m), 4.68 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 98-100 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

【0367】実施例 266

2-(4-メチル-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-5-ピリミジニル)-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]アセトアミド

【化 451】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

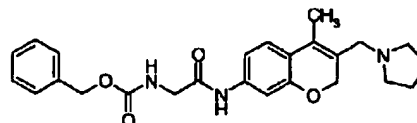
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (4H, s), 1.98 (3H, s), 2.49 (4H, s), 2.61 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.65 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.86-7.00 (4H, m), 7.54 (3H, s), 8.01 (2H, s), 8.87 (1H, s).

融点: 255-257 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

実施例 267

ベンジル 2-[[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]アミノ]-2-オキソエチルカルバメート

【化 452】



参考例 107 で得た 4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, s), 2.03 (3H, s), 2.53 (4H, s), 3.26 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 4.71 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.50 (1H, bs), 7.00-7.14 (4H, m), 7.36 (5H, s), 7.80 (1H, bs).

融点: 143-145 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

【0368】

50 mg

34 mg

(3) トウモロコシ澱粉	1 0.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 mg
計	1 2 0 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【0369】

製剤例 2

(1) 実施例 1 で得られた化合物	5 0 mg
(2) ラクトース	3 4 mg
(3) トウモロコシ澱粉	1 0.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 mg
計	1 2 0 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【0370】参考例 1-1 ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1 受容体cDNAの増幅
ラット脳由来poly (A) ⁺RNA (クローンテック社) を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver. 2キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1 および 2 の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5' 側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3' 側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5' 側および3' 側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のパufferで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、94 $^{\circ}$ C・60秒の加熱の後、94 $^{\circ}$ C・60秒、60 $^{\circ}$ C・30秒、72 $^{\circ}$ C・150秒のサイクルを35回繰り返し、最後に72 $^{\circ}$ Cで10分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0371】参考例 1-2 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認
参考例 1-1 で行なったPCR後の反応産物は0.8 %の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-ScriptTM Amp SK(+) クローニングキット (ストラタジーン社) の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブク

ローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 Blue (ストラタジーン) に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 miniprep (キアゲン社) を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質 (配列番号: 3) をコードするcDNA配列 (Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650) の5' 側にSal I認識配列が付加し、3' 側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番号: 4)。

【0372】参考例 1-3 ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例 1-2 で配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5' 側にSal I認識配列が付加し、また3' 側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKK0-111H (Hinuma, S. et

al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKK01.11Hと同一のベクタープラスミドに加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKK0- SLC-1を構築した。pAKK0- SLC-1で形質転換した*E. coli* DH5 (トヨーボー)を培養後、PlasmidMidi Kit(キアゲン社)を用いてpAKK0- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit(アマシヤムファルマシアバイオテック社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 \times 10⁵または1 \times 10⁶個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【0373】参考例1-4 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択 参考例1-3で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate(アマシヤムファルマシアバイオテック社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 \times 10⁴個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

【0374】参考例1-5 ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離 ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERScriptTM cDNA Library; GIBCOBRL社)を、Genetrapp^{er} cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って、ファージF1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ I IIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。Kolakowski Jr.ら(Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)の報告に基づいて作製した配列番号: 6の合成オリゴヌクレオチド(accession No. U71092の1434-1451に相当)の3'末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 μ gを

95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告(Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)に基づいて作製した配列番号: 7の合成オリゴヌクレオチド(accession No. U71092の1011-1028に相当)50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

【0375】参考例1-6 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定 参考例1-5で得られたプラスミドをELECTROMAXTM DH10 BTM Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつついて分離し、形質転換体*E. coli* DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep 8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号: 8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列(配列番号: 9)は、Lakayeらの報告(Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220)において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色体DNA配列(accession number: Z86090)をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体*Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8をIFOおよびNIBHに寄託した。

【0376】参考例1-7 ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅 ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号: 10および11の合成DNAプライマーと配列番号: 12および13の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認

識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・60秒、72℃・3分のサイクルを25回繰り返し、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0377】参考例1-8 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例1-7で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell（トローヨーボー）に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1(S)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(S)とヒトSLC-1(L)の形質転換体*E. coli* DH5 α /hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep（キアゲン社）を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit（パーキンエルマー社）を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：14）およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号：12および13の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列（配列番号：15）にそれぞれ一致した。

【0378】参考例1-9 ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞

およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

参考例1-8で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H（Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKKO1.11Hと同一のベクタープラスミド）に加え、T4ライゲース（宝酒造）を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)を構築した。pAKKO-hSLC-1(S)およびpAKKO-hSLC-1(L)で形質転換した*E. coli* DH5 α （トローヨーボー）を培養後、Plasmid Midi Kit（キアゲン社）を用いてpAKKO-hSLC-1(S)とpAKKO-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit（アマシヤムファルマシアバイオテック社）を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 $\times 10^5$ または1 $\times 10^6$ 個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【0379】参考例1-10 ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択
参考例1-9で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate（アマシヤムファルマシアバイオテック社）を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 $\times 10^4$ 個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号：16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い7クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

【0380】実験例1 被験化合物のGTP γ Sバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例 1-10 で得られたヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 57 および参考例 1-4 で得られたラット SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒト、およびラット SLC-1 発現 CHO 細胞 (1×10^8 個) を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5) を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×g で 15 分間遠心して得られた上清をさらに 100,000×g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー [50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1 μM GDP (グアノシン 5'-ニリン酸)、0.25 mM PM SF (フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン] に懸濁し、100,000×g で 1 時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイバッファーに懸濁し、分注後 -80° C で保存し、使用の都度解凍して用いた。被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分 171 μl を分注した後、DMSO 溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 μl、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 μl、および [³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio)

triphosphate (第一化学薬品 社製) 25 μl を、それぞれ添加した (細胞膜終濃度: 20 μg/ml、[³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio) triphosphate 終濃度: 0.33 nM)。この反応液を 25°C で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター (GF-C) を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液 (50 mM Tris-HCl 緩衝液 pH 7.5) 300 μl で 3 回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを 50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。結合阻害率 (%) = (化合物と MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) / (MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) × 100 として、結合阻害率 (%) から化合物の IC₅₀ 値を算出した。

【0381】結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値: nM)
参考例 25	90
実施例 1	40

【発明の効果】化合物 (I)、(I') およびそれらの塩は、優れた MCH 受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

【0383】

【配列表】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> B00261

<150> JP 11-266298

<151> 1999-09-20

<150> JP 11-357889

<151> 1999-12-16

<150> JP 2000-126272

<151> 2000-04-20

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<;220>;
 <;223>;
 <;400>; 2
 ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT CT 32
 <;210>; 3
 <;211>; 353
 <;212>; PRT
 <;213>; Rat
 <;400>; 3
 Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn
 1 5 10 15
 Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg
 20 25 30
 Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly
 35 40 45

 Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala
 50 55 60
 Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile
 65 70 75 80
 Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met
 85 90 95
 Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly
 100 105 110
 Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe
 115 120 125
 Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala
 130 135 140
 Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr
 165 170 175
 Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val
 180 185 190
 Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile
 210 215 220
 Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala
 225 230 235 240
 Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg
 245 250 255
 Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr
 260 265 270
 Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr

 275 280 285
 Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser

290		295		300											
Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys	Glu	Thr	Phe	Arg	Lys
305				310					315					320	
Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln	Gly	Gln	Leu	Arg	Thr
			325						330				335		
Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg	Thr	Glu	Ser	Lys	Gly
			340						345				350		

Thr

<;210>; 4

<;211>; 1074

<;212>; DNA

<;213>; Rat

<;400>; 4

```

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60
GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120
ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTGTTGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180
TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCGAG CAACGTCCCC 240
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300
ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTC GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360
ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420
ATTGACCGCT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTTCCG GAAGCCCTCC 480
ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540
TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600
CCAAACCCGG ACACTGACCT CTA CTGTTTCT ACTCTGTACC AGTTTTCTCT GGCCTTTGCC 660
CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720
GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780
ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840

```

```

CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCAGG TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960
CGAAAACGCT TGGTGTGTGC AGTGAAGCCT GCAGCCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020
AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

```

<;210>; 5

<;211>; 262

<;212>; RNA

<;213>; Rat

<;400>; 5

```

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCUCGAGG UCGACGGUUA CGAUAAGCUU GAUAUCGAAU 60
UCCUGCAGCC CGGGGAUCC GCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120
AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGCUGCAG GCUUCACUGA 180
CAACACCAAG CGUUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240
GCUGUAGCA UAGCCCAAGC UG 262

```

<;210>; 6

<;211>; 18

<;212>; DNA

<;213>; Artificial Sequence

<;220>;

<;223>;

<;400>; 6

CAACAGCTGC CTCAACCC 18
 <;210>; 7
 <;211>; 18
 <;212>; DNA
 <;213>; Artificial Sequence
 <;220>;
 <;223>;
 <;400>; 7

CCTGGTGATC TGCCTOCT 18
 <;210>; 8
 <;211>; 1275
 <;212>; DNA
 <;213>; Human
 <;400>; 8
 TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60
 GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCCGGGC TTGCGCTCCG 120
 GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
 CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCC 240
 ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300
 CCTOCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360
 ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAATCC ACGGTCATCT TCGCGGTCTG GAAGAAGTCC 420
 AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
 CTCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540
 CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600
 AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGGCCACTGT CCACCCCATC 660
 TCTTCCACGA AGTTCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720
 CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCACAGGA 780
 GGTGCAGTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AACCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840
 CTGTACCAGT TTTTCTGGC CTTTGCCCTG CCTTTTGTGG TCATCACAGC CGCATACGTG 900
 AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCGCCCGCCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960
 CGGACAAAGA GGGTGACCCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
 GCACCCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCGCCCGAC CCTACCTTT 1080
 GTCTACTTAT ACAATGCGG CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140
 GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTGGT GAAGCCTGCA 1200
 GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
 AGCAAAGGCA CCTGA 1275
 <;210>; 9

<;211>; 422
 <;212>; PRT
 <;213>; Human
 <;400>; 9
 MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
 20 25 30
 Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro

35	40	45
Gln Pro Ala Trp Val Glu Gly Ser Ser Ala Arg Leu Trp Glu Gln Ala		
50	55	60
Thr Gly Thr Gly Trp MeT Asp Leu Glu Ala Ser Leu Leu Pro Thr Gly		
65	70	75
Pro Asn Ala Ser Asn Thr Ser Asp Gly Pro Asp Asn Leu Thr Ser Ala		
85	90	95
Gly Ser Pro Pro Arg Thr Gly Ser Ile Ser Tyr Ile Asn Ile Ile MeT		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Gly Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser		
115	120	125
Thr Val Ile Phe Ala Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Asn		
130	135	140
Asn Val Pro Asp Ile Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu		
145	150	155
Phe Leu Leu Gly MeT Pro Phe MeT Ile His Gln Leu MeT Gly Asn Gly		
165	170	175
Val Trp His Phe Gly Glu Thr MeT Cys Thr Leu Ile Thr Ala MeT Asp		
180	185	190
Ala Asn Ser Gln Phe Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala MeT Ala Ile		
195	200	205
Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg		
210	215	220
Lys Pro Ser Val Ala Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser		
225	230	235
Phe Ile Ser Ile Thr Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe		
245	250	255
Pro Gly Gly Ala Val Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr		
260	265	270
Asp Leu Tyr Trp Phe Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu		
275	280	285
Pro Phe Val Val Ile Thr Ala Ala Tyr Val Arg Ile Leu Gln Arg MeT		
290	295	300
Thr Ser Ser Val Ala Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr		
305	310	315
Lys Arg Val Thr Arg Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val		
325	330	335
Cys Trp Ala Pro Tyr Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser		
340	345	350
Arg Pro Thr Leu Thr Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu		
355	360	365
Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys		
370	375	380
Glu Thr Phe Arg Lys Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln		
385	390	395
Gly Gln Leu Arg Ala Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg		
405	410	415
Thr Glu Ser Lys Gly Thr		

```

<;210>; 10
<;211>; 31
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 10
GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C    31
<;210>; 11
<;211>; 31
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 11
ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C    31
<;210>; 12
<;211>; 33
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 12
AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG    33
<;210>; 13
<;211>; 33
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;

<;223>;
<;400>; 13
AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT    33
<;210>; 14
<;211>; 1074
<;212>; DNA
<;213>; Human
<;400>; 14
GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT    60
GATGGCCCCG ATAACTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC    120
ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCCGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC    180
TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC    240
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC    300
ATGATCCACC AGCTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC    360
ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC    420
ATTGACCGCT ACCTGCCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT    480

```

GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GOCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540
 TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATA CGCCTG 600
 CCCAACCCAG ACACTGACCT CTA CTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTCTCT GGCCTTTGCC 660
 CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCTCTA 720
 GTGGCCCCCG CCTCCAGCG CAGCATCOGG CTGGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780
 ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTGTGTGC TGGGCACCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840
 CAGTTGTCCA TCAGCGGCC GACCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
 TTGGGTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT 960
 CGCAAACGCT TGGTCTGTC GGTGAAGCT GCAGCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020
 AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074
 <;210>; 15
 <;211>; 1283
 <;212>; DNA

<;213>; Human

<;400>; 15

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60
 CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCCTTCCC AACTGCGGGG CTGCGCTCC 120
 GGGACAAGGT GGCAGGGCTT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180
 TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGCTGCTGCC 240
 CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300
 ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCCGCAC 360
 CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAATC CACGGTCATC TTCGCGGTCG TGAAGAAGTC 420
 CAAGTGACAC TGGTGCAACA ACGTCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480
 TCTCCTCTTT CTCTGGGCA TGCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540
 GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600
 CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660
 CTCTTCCAG AAGTTCCGA AGCCCTCTGT GGCCACCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGG 720
 CCTCTCCTT ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCAGG 780
 AGGTGCAGTG GGCTGCGGA TACGCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840
 CCTGTACCAG TTTTCTCG CTTTGCCTT GCCTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900
 GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCTCAGT GGCCCCCGCC TCCAGCGCA GCATCCGGCT 960
 GCGGACAAAG AGGTGACCC GCACAGCCAT CGCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020
 GGCACCTAC TATGTGCTAC AGCTGACCA GTTGTCCATC AGCCGCCCCA CCCTCACCTT 1080
 TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGCTGCC TCAACCCCTT 1140
 TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCTGTGCG TGAAGCCTGC 1200
 AGCCAGGGG CAGCTTCGG CTGTCAGCA CGCTCAGAC GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260
 AAGCAAAGGC ACCTGAACCTA GTT 1 2

8 3

< 2 1 0 > 1 6

< 2 1 1 > 4 2 0

< 2 1 2 > RNA

< 2 1 3 > Human

< 4 0 0 > 1 6

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGC
 UCUAGCC CACUAGUUA GGUGCCUUUG 60
 CUUUCUGUCC UCUCUCGUC AGCCGUCUGA GCG
 UUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120
 GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUG

CGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180
 ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCC
 AAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240
 ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AAC
 UGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300
 GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCG
 AUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360
 CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCC
 ACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445	4 C 0 8 6
31/4453		31/4453	4 C 2 0 6
31/4458		31/4458	4 H 0 0 6
31/451		31/451	
31/454		31/454	
31/4545		31/4545	
31/47		31/47	
31/496		31/496	
31/5375		31/5375	
31/538		31/538	
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	
3/10		3/10	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
15/00		15/00	
19/02		19/02	
25/28		25/28	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 C 233/44		C 0 7 C 233/44	
233/80		233/80	
235/42		235/42	
235/56		235/56	
235/84		235/84	
237/22		237/22	
237/42		237/42	
237/48		237/48	
255/56		255/56	
271/28		271/28	
275/42		275/42	
311/21		311/21	
323/19		323/19	
323/62		323/62	
C 0 7 D 211/14		C 0 7 D 211/14	
211/16		211/16	
211/18		211/18	
211/22		211/22	
211/26		211/26	

211/30
211/34
211/52
211/58
211/62
211/70
213/82
215/38
265/36
295/12
311/04

211/30
211/34
211/52
211/58
211/62
211/70
213/82
215/38
265/36
295/12
311/04

Z

(72)発明者 鈴木 伸宏
茨城県つくば市大字谷田部1077番地50
(72)発明者 下村 行生
茨城県つくば市松代3丁目12番地1 武田
薬品松代レジデンス410号
(72)発明者 竹河 志郎
茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園
スクエアB棟305号
(72)発明者 石原 雄二
茨城県つくば市二の宮1丁目12番30号 エ
ミネンス二の宮305

Fターム(参考) 4C031 JA07
4C054 AA02 AA05 CC03 CC04 DD01
EE01 FF05 FF08 FF11 FF12
FF30
4C055 AA01 BA01 BA02 BA05 BA08
BA13 BA16 BB01 BB02 CA02
CA08 CA34 CA58 CB04 CB10
DA01 DA08 DA34 DB04 DB10
4C056 AA02 AB01 AC03 AD02 AE01
BA03 BA07 BA13 BB01 BC01
EA06 EB01 EC01
4C062 EE99 FF03
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA05
BA08 BA13 BA15 BB01 BB02
BC08 BC11 BC13 BC17 BC21
BC28 BC38 BC42 BC50 BC69
BC71 BC73 BC74 GA02 GA07
MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA45
ZA70 ZA81 ZA96 ZC02
4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA31
HA28 MA01 MA04 NA14 ZA15
ZA45 ZA70 ZA81 ZA96 ZC02
ZC42
4H006 AA01 AB27 BJ50 BM10 BM30
BM71 BM72 BM73 BN10 BN30
BP30 BP60 BQ30 BR60 BS30
BT32 BU26 BU32 BU36 BU46
BV25 BV53 BV55 BV71 BV72
BV74 QN30 RA36 RB34 TA04
TB34

6/17/2010 10:11:13 AM

THIS PAGE BLANK (USPTO)